FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1967

THÈSE

N° 583

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Francis BAJOLLE

né le 24 Octobre 1936, à Paris XIVè

Interne des Hôpitaux de Reims

Présentée et soutenue publiquement le

VALEUR DE CERTAINS EXAMENS BIOLOGIQUES DANS LES DYSGLOBULINEMIES

(Etude de 62 cas de dysglobulinémies)

Président : M. P. DEGREZ, Professeur

COPEDITH - 70, rue de Flandre - PARIS XIXe

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1967

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Francis BAJOLLE

né le 24 Octobre 1936, à Paris XIVè

Interne des Hôpitaux de Reims

Présentée et soutenue publiquement le

VALEUR DE CERTAINS EXAMENS BIOLOGIQUES DANS LES DYSGLOBULINEMIES

(Etude de 62 cas de dysglobulinémies)

Président : M. P. DEGREZ, Professeur

COPEDITH - 70, rue de Flandre - PARIS XIXe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

UNIV. LEIDEN BIBL.

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR. . . . . } Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR. . . . . } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (S.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS ET BEAUX-PARENTS

A MA FEMME,

A MA FILLE,

A MA FAMILLE

A MES AMIS.

A Notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur P. DESGREZ,

Professeur de Biochimie médicale à la Faculté de Médecine de Paris,

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

En hommage respectueux

A mon Maître,

Monsieur le Professeur L. VILDE,

Doyen de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Reims,

Professeur de Pathologie Médicale,

Médecin des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier des palmes académiques,

Interne dans son service, nous avons pu bénéficier de son précieux enseignement.

En respectueux hommage.

A Monsieur le Professeur L. HARTMANN,

Professeur de Biologie Médicale à la Faculté de Médecine de Paris.

qui nous a fait le très grand honneur de nous conseiller et d'examiner ce travail avec bienveillance,

Qu'il reçoive ici l'expression de notre vive reconnaissance.

A Mon Maître,

Monsieur le Professeur J.P. BOREL

Professeur de Biochimie Médicale à la Faculté Mixte et de Pharmacie de Reims,

Médecin Biologiste des Hôpitaux

qui nous a fait l'honneur de guider nos premiers pas en Biochimie Médicale et qui a inspiré le sujet de ce travail.

Qu'il reçoive ici l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur G. BOFFA

Agrégé de Biochimie médicale
Maître de Conférences,

En témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur J. BOY

Agrégé d'Hématologie
Médecin Biologiste des Hôpitaux

En respectueux hommage.

A mes Maîtres Médecins, Chirurgiens, Spécialistes des Hôpitaux de Paris

qui au cours de nos années d'Externat et d'Internat nous ont dispensé leur enseignement.

A mes Maîtres Professeurs de la Faculté de Médecine de Reims et de la Faculté de Médecine de Paris,

qu'ils trouvent ici l'expression de notre vive reconnaissance.

Nous remercions tout particulièrement les services hospitaliers du C.H.U. de Reims, qui, en nous confiant leurs prélèvements et leurs dossiers, nous ont permis de réaliser ce travail.

I N T R O D U C T I O N

Plus qu'aucune autre maladie, les dysglobulinémies retiennent l'attention des Biochimistes : ceux-ci ont le moyen, grâce à l'électrophorèse, d'en visualiser la lésion majeure essentielle : la protéine en bande mince, "posée" sur les autres protéines, comme une étrangère. Il s'agit en fait d'un vaste syndrome, dont l'étiologie est très variée, et dépasse de loin le cadre spécifique de myélome et de la maladie de Waldenström qui en furent initialement presque synonymes (1).

Le perfectionnement des techniques d'analyse, la volonté plus poussée d'approfondir les cas douteux que manifestent les Cliniciens, mènent à la découverte de dysglobulinémies de plus en plus nombreuses. En même temps, leur étude sort du domaine de l'exceptionnel ou de la rareté, pour passer progressivement dans celui de la routine.

Des laboratoires de moins en moins spécialisés, dépourvus le plus souvent de moyens d'investigation compliqués, commencent à aborder cette étude. Il va sans dire que leur objectif ne peut être d'élucider les problèmes hautement complexes de structure ou d'antigénicité des dysglobulines. Par contre, ils peuvent apporter des éléments valables dans l'étude des problèmes de découverte des dysglobulinémies, de relations entre leurs principaux caractères analytiques et la nature de la maladie causale. Enfin, à une époque où le traitement chimique des dysglobulinémies les plus malignes en est à ses débuts, de tels laboratoires sont à même de relever les premiers, les symptômes d'heureux pronostic ou d'amélioration que l'étude des dysglobulines peut apporter.

Le présent travail a pour but d'énoncer les constatations effectuées par un laboratoire spécialisé sur une soixantaine de cas de dysglobulinémie examinés en 3 ans. Il s'agit de faire le point des connaissances modernes presque routinières, à la portée de tout laboratoire de Biochimie, que nous apportent quelques examens simples. On ne sera donc pas surpris que les problèmes fondamentaux de structure ou d'antigénicité des immunoglobulines et des dysglobulines n'y soient pas abordés. Toutefois, il est indispensable à la compréhension de ce qui va suivre, de rappeler quelques notions désormais classiques sur la structure et la caractérisation des immunoglobulines et des dysglobulines.

On sait que les dysglobulines sont proches parentes des immunoglobulines (2). Leur nature est plus facile à comprendre à la lumière des connaissances récemment acquises sur la structure de ces dernières. On appelle immunoglobulines (Ig) des protéines plasmatiques spécialisées dans la fonction de défense immunitaire, c'est-à-dire constituant les anticorps. Ces immunoglobulines sont elles-mêmes antigéniques et leurs propriétés antigéniques permettent de les classer en 3 fractions appelées immunoglobulines A (IgA) immunoglobulines M (IgM) et immunoglobulines G (IgG) (3). Les deux premières ont une migration de β_2 globulines à l'électrophorèse ordinaire, d'où leur nom ancien de β_{2A} et γ_{2M} globulines. La dernière, la plus abondante, constitue les classiques γ globulines. L'ultracentrifugation (4) permet de séparer les IgM des deux autres groupes : les IgM sont en effet de très grosses protéines, de masse moléculaire de l'ordre de 1 million, et de constante de sédimentation 19 S ou davantage, tandis que les IgA et IgG ont des constantes de sédimentation de l'ordre de 7 S.

La constitution chimique de toutes les immunoglobulines parait suivre un plan général, dans lequel chaque sous-groupe introduit des variations de détail. Cette structure est explicitée par le classique schéma tétracaténaire de Porter (5 & 6). Deux chaînes polypeptidiques lourdes sont encadrées par deux chaînes polypeptidiques légères, toutes les chaînes étant unies entre elles par des ponts disulfure.

Les deux chaînes lourdes d'une même immunoglobuline sont identiques. Elles diffèrent d'une immunoglobine à l'autre, autrement dit, il existe 3 types de chaînes lourdes (α, μ et γ). Les deux chaînes légères d'une même immunoglobuline sont également identiques entre elles, mais il en existe seulement deux types pour l'ensemble des immunoglobulines (types I et II ou mieux K et λ). Cela donne finalement 6 sous-classes d'immunoglobulines, répondant aux structures :

$\alpha 2'\ K\ 2'$ $\alpha 2'\ \lambda 2'$ $\mu\ 2'\ K\ 2'$, $\gamma\ 2'\ K\ 2'$, $\mu\ 2'\ \lambda\ 2'$, $\gamma\ 2'\ \lambda\ 2'$

Toutefois, le fractionnement électrophorétique usuel, sur papier ou à travers gel d'amidon, ainsi que l'immunoélectrophorèse ordinaire, ne permettent de distinguer ces 6 sous-classes qu'en fonction de leurs chaînes lourdes, d'où l'existence apparente de 3 groupes seulement.

Les recherches les plus récentes ont établi encore la nature hétérogène de ces sous-classes, les enchaînements polypeptidiques paraissent nettement différents au sein d'une même sous-classe, ce qui détermine l'existence de nouveaux groupes antigéniques (Inv, Gm) (7). En définitive, la population des immunoglobulines, que nos techniques de première analyse séparent seulement en 3 fractions, est en fait microhétérogène et fort complexe.

Toutes les classes d'immunoglobulines sont sécrétées selon toute vraisemblance par les plasmocytes et aussi, probablement, par certains lymphocytes (8). Chaque type d'immunoglobuline serait sécrété par un type de cellules spécialisé. Dès lors, il n'est pas surprenant que tout accroissement du nombre des plasmocytes dans la moëlle osseuse ou en tout autre point de l'organisme, soit accompagné par l'augmentation des taux d'immunoglobulines. Toutefois, il semble acquis que l'accroissement du nombre des plasmocytes porte parfois sur une lignée cellulaire bien définie et non sur tous les types de plasmocytes (9). Il apparait alors dans le plasma un type particulier d'immunoglobuline, réalisant la classique "bande mince" à l'électrophorèse. Des discussions importantes portent sur l'identité de ces dysglobulines avec les immunoglobulines normales (10, 11). Jusqu'ici, il n'existe pas de preuves contre cette identité.

C'est dans le cas de la maladie de Kahler que cette association entre la plasmocytose médullaire (généralement de type dédifférencié) et l'apparition d'une protéine en bande mince dans le plasma est la plus nette. Dans la maladie de Waldenström, c'est plutôt une lignée cellulaire du type lymphocytaire qui fonctionne de façon anormale (12). Il est plus difficile de comprendre la nature des dysglobulinémies d'autres causes, qui sont de plus en plus fréquentes (elles représentent, on le verra ci-dessous, les 2/3 des cas de notre statistique). Il faut remarquer à ce propos que le dépistage de dysglobulines mineures, de taux très faible, est rendu possible par l'utilisation de techniques d'électrophorèse très sensibles, et que dans certains cas, l'immunoélectrophorèse ne met pas en évidence de dysglobuline (13). De même, la dysglobuline est parfois fugitive, et disparait au cours d'examens successifs (14).

La synthèse accrue d'immunoglobulines par une lignée cellulaire au cours des dysglobulinémies ne forme pas toujours des immunoglobulines homogènes, répondant au schéma de Porter indiqué plus haut. Il arrive que les chaînes légères soient synthétisées en grande quantité et libérées dans le plasma : elles constituent les protéines de Bence-Jones (15), parfois mais non toujours douées de la propriété de thermosolubilité. Il arrive aussi que les chaînes lourdes soient synthétisées en grandes quantités et passent seules dans le plasma, réalisant la maladie de Franklin (16, 17).

Enfin, les lésions rénales sont fréquentes chez ces malades, les protéines passent alors dans l'urine, en particulier les protéines anormales. La protéine de Bence Jones, en raison de ses faibles dimensions moléculaires, est plus souvent rencontrée dans l'urine que dans le plasma.

Tout ceci nous permet de comprendre que les recherches de "première ligne" sur les dysglobulinémies comportent l'étude des dysglobulines dans le plasma et l'urine, ainsi que des cellules causales dans la moëlle osseuse.

Dans le plasma et l'urine, il s'agira de diagnostiquer la

dysglobuline, parfois très fine, difficile à affirmer, puis d'établir sa mobilité et son appartenance à l'une des 3 grandes classes d'immunoglobulines. En fonction de ces caractères, du taux de dysglobuline et des éléments pathologiques, l'étude de l'étiologie de la dysglobuline pourra être abordée.

Nous exposerons d'abord brièvement les techniques d'études que nous avons utilisées puis nous indiquerons les traits saillants des observations concernant nos 62 cas de dysglobulinémie. Ensuite, nous étudierons chacun des caractères notés, de façon comparative, en définissant sa valeur sémiologique et pronostique. Nous ferons ainsi apparaître certaines relations entre divers paramètres de ces syndromes.

PLAN PROPOSE

PREMIERE PARTIE

- MATERIEL ET METHODES

A - Conditions de dépistage des dysglobulines

B - Techniques biochimiques d'étude des dysglobulines

1) Electrophorèse ordinaire

2) Electrophorèse en gel d'amidon

a) - méthode de Smithies

b) - microméthode

3) Immunoélectrophorèse

4) Etude des protéines urinaires

5) Réaction de précipitation

- Réaction de Sia

- Réaction de Popper

- Recherche d'une protéine de Bence Jones

6) Chromatographie des protéines en couche mince

DEUXIEME PARTIE

- RESUMES D'OBSERVATION

1) Observation type pour chaque malade

2) Discussion portant sur 4 cas particuliers

TROISIEME PARTIE

- RESULTATS ET DISCUSSION

A - Fréquences :

1) Nature de la maladie causale (tableau 1)

2) Sexe et âge (figure 1)

3) Taux de protéines totales (figure 2)

4) Taux de dysglobuline (figure 3)

5) Taux P-D (figure 4)

6) Vitesse de sédimentation (figure 5)

7) Type immunologique (tableau 2) et variété mono ou diclonale (tableau 3)
8) Taux de dysglobuline urinaire (figure 6)
9) Taux cytologique (tableau 4)

B - Comparaison des moyennes entre myélomes et autres étiologies :

1) Moyenne des protéines totales
2) Moyenne des taux de dysglobuline plasmatique
3) Moyenne des P-D
4) Moyenne des taux de dysglobuline urinaire
5) Moyenne de durée de vie depuis le 1er examen en fonction de P et de (P-D)

C - Comparaison des mobilités des protéines M entre les divers types d'électrophorèses :

1) Répartition des mobilités en cellogel (tableau 5, tableau 6, figure 7)
2) Répartition des mobilités en gel d'amidon (figure 8, tableau 7)
3) Courbe comparative (figure 9)
4) Répartition des mobilités en immunoélectrophorèse (figure 10)
5) Comparaison entre mobilité cellogel, Gel Amidon et immuno-électrophorèse (figure 11 et 12)
6) Répartition des mobilités protéine M urinaire
7) Comparaison entre mobilités plasma et urine

CONCLUSION

RESUME

PREMIERE PARTIE

MATERIEL ET METHODES

Les malades qui font l'objet de cette étude ont été hospitalisés dans les divers services du Centre Hospitalier Régional de Reims au cours des années 1964, 1965, 1966 et 1967, soit pendant une période de 2 ans et 6 mois. Au cours de cette période 10 000 électrophorèses ont été effectuées, sur environ 4 500 malades. On peut donc admettre que les 62 cas de dysglobuline qui sont décrits dans ce travail, ont été diagnostiqués sur un total de 4 500 malades examinés, soit une proportion de 1,3 pour 100. D'autres auteurs (18) donnent un pourcentage de 1,9 pour 100.

Dans un grand nombre de cas (48 dans notre série) le malade présentait des signes cliniques banaux d'après lesquels on ne pouvait rien conclure. La constatation d'une vitesse de sédimentation des hématies élevée a souvent entrainé les cliniciens à demander au laboratoire une électrophorèse qui a mis en évidence la protéine M. Parfois, c'est la simple constatation d'une vitesse de sédimentation élevée chez un sujet présentant des troubles mineurs, qui a incité à rechercher la dysglobuline. Dans quelques cas, l'examen hématologique a suggéré la recherche des signes de myélome, et l'électrophorèse a confirmé son existence. Très rarement, le diagnostic a été évoqué d'abord par la radiologie des os et confirmé ensuite par les examens du laboratoire. Dans un cas, une dysglobuline a été découverte par une électrophorèse systématique, chez un sujet en bonne santé apparente. Inversement, dans plusieurs cas, le diagnostic de myélome a été évoqué sur des arguments cliniques mais n'a pas été confirmé par le laboratoire. Il semble bien que l'un des cas rapportés ci-dessous corresponde à un myélome avec élévation globale des immunoglobulines sans protéine M identifiable.

Par conséquent, le processus amenant le plus souvent au diagnostic

de myélome est le suivant : constatation d'une vitesse de sédimentation des hématies élevée, chez un malade dont les signes cliniques ne sont généralement pas caractéristiques, études électrophorétiques montrant l'existence d'une protéine en bande mince, confirmation par le laboratoire d'hématologie, montrant une plasmocytose médullaire, généralement de type indifférencié. Les examens biochimiques complémentaires sont ensuite entrepris, afin de préciser le type immunologique de la dysglobuline et l'évolutivité de la maladie.

Le dépistage des autres types de dysglobulinémies est, naturellement, beaucoup plus variable dans son processus. Dans la plupart des cas, il est réalisé par l'électrophorèse, que le clinicien demande soit parce que la vitesse de sédimentation est élevée, soit parce qu'il veut réaliser le bilan d'une cirrhose (valeur pronostique des modifications du protéinogramme dans cette maladie) ou bien encore d'un cancer.

Les techniques biochimiques d'étude des dysglobulines que nous avons utilisées sont variées. Il ne s'agit toutefois que d'analyses de routine, réalisées sans outillage compliqué, dans un minimum de locaux, et à l'exclusion de toutes méthodes de recherches. C'est à dire que tout laboratoire d'analyses peut les appliquer sans difficulté.

L'électrophorèse ordinaire : nous réalisons dans tous les cas l'électrophorèse ordinaire sur acétate de cellulose gélifié (cellogel) dont les critères d'utilisation sont parfaitement codifiés (19, 20, 21). La seule modification apportée consiste à faire tremper très longuement les bandes d'acétate de cellulose dans la solution tampon avant de les utiliser. La migration des protéines est plus régulière dans ce milieu très finement imbibé de tampon et dépourvu de bulles d'air.

La durée de migration est de 1 h 15 sous un potentiel de 110 volts aux extrémités de la bande, ce qui permet une migration de l'albumine de 6 cm environ, avec séparation très nette de la bande d'alpha 1 globuline, division en deux bandes des béta globulines = béta 1 et béta 2 (ou gamma 1) que nous appellerons ici immunoglobulines A. Les gamma 2 (IgG) sont relativement étalées, sur environ 2 cm, ce qui

permet d'en distinguer plusieurs aspects : rapides, lorsqu'elles sont proches des béta 2, moyennes et lentes, c'est-à-dire proches du point de départ. Enfin parfois, ces mêmes gamma globulines ne quittent pas le point de départ.

Sur ce milieu, la détection des dysglobulines est facile : elles suivent de façon typique la définition des dysglobulines : bande mince qui parait posée sur les fractions habituelles de protéines et ne se confond nullement avec elles, d'où leur nom même de protéines M. La différenciation avec les élévations globales de telle ou telle globuline est beaucoup plus facile dans ce milieu qu'avec le papier. En outre, le cellogel permet de repérer souvent de très fines bandes minces au sein de gamma-globulines élevées dans leur ensemble, c'est le cas notamment dans les cirrhoses. Bien entendu, la protéine M est caractérisée par sa mobilité en cellogel, qui varie selon les malades. Nous avons rencontré des protéines en situation de béta 2 globuline, de gamma globulines rapide, moyenne, lente et enfin sans migration.

Si l'examen visuel de la bande de cellogel est facile à l'observateur exercé, la traduction chiffrée de cet examen, à savoir l'enregistrement optique suivi de la mesure de la surface des pics de densité optique obéit à toutes les sujétions de la méthode : c'est dire que sa précision est inférieure à 10 pour 100. Nous utilisons un enregistreur automatique Vernon, fente 2, enregistrement rapide en densité optique, qui donne des résultats valables à condition de ne déposer que 2 microlitres de sérum. Il est évident que les dysglobulines présentes à des concentrations très faibles sont pratiquement ignorées de l'appareil. D'autre part, tous les taux de protéine M que nous indiquerons sont obtenus par cette méthode, ce qui indique bien les limitations de leur précision et de leur sensibilité.

Le dosage des protéines totales est effectué par la réaction du biuret selon Gornall (22)décrite par Fleury (23). Les résultats sont étalonnés quotidiennement à l'aide du sérum témoin "Versatol". Les taux des différentes fractions protéiques, et en particulier de la protéine M

sont évalués en fonction de leur pourcentage électrophorétique et de ce taux de protéines totales.

Les électrophorèses en gel d'amidon (24, 25) sont réalisés selon la méthode de Smithies (26). Le gel est préparé à partir d'amidon hydrolysé "Connaugh" à raison de 10 g pour 100 ml de tampon borate 0,01 M pH 8,6. Le tampon des bacs à électrodes est le tampon borate pH 8,4-0, 1 M.

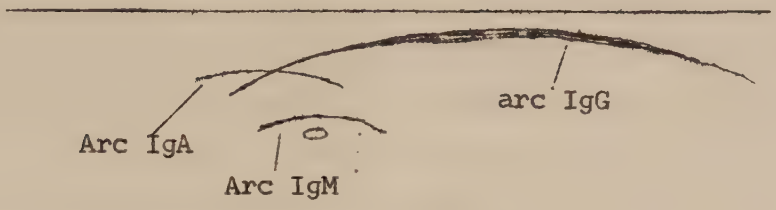
Dans ce système, les immunoglobulines G ont une migration cathodique, les immunoglobulines A et les protéines de Bence Jones une migration anodique plus ou moins étendue, tandis que les immunoglobulines IgM ne quittent pas la fente de déposition. Les immunoglobulines IgG ont un aspect assez étendu, et on peut distinguer, en ce qui concerne des protéines M, 3 types de migration. Tantôt, la dysglobuline reste très proche de la fente de déposition, c'est la migration cathodique lente, tantôt elle est en position moyenne, tantôt, enfin, elle est en migration cathodique rapide.

Nous utilisons parfois la microméthode d'électrophorèse en gel d'amidon sur lame de verre décrite par Mouray, Moretti et Fine (27), qui permet de fournir un résultat rapide.

L'immunoélectrophorèse est pratiquée selon la microméthode de Scheidegger (28) décrite par Grabar (29, 30). La gélose est remplacée par l'agarose préparée de la même manière et donnant des résultats beaucoup plus nets (31) (Industrie Biologique Française). Les antisérums proviennent de Boehringer. L'antisérum antiprotéines totales de sérum humain est un antisérum de cheval, les antisérums spécifiques des sérums de lapin, anti-IgG, anti-IgA et anti-IgM. Nous n'avons pas procédé à la sous-détermination des groupes de protéines de Bence Jones, ne disposant pas d'antisérum spécifique de ces groupes.

En agarose, la disposition des différents arcs diffère un peu de

celle qu'on rencontre en gélose. Le schéma suivant indique la disposition que nous considérons comme normale.



Les dysglobulines de type IgG sont caractérisées par un épaississement localisé de l'arc de la globuline correspondante, ou encore par un aspect de fourche à une des extrémités. L'arc est en général déformé et raccourci. Il s'y associe toujours une disparition des autres arcs d'immunoglobulines quand la maladie causale est un myélome (13, 32) tandis que ces autres arcs sont nombreux ou augmentés dans les cas d'autre étiologie.

Les protéines de Bence Jones circulantes se caractérisent par l'existence d'un arc très court mais très épais (d'aspect épaté) situé entre le fente de l'antisérum, le point de déposition et l'arc normal des IgG, qui est pratiquement absent. Ces PBJ circulantes ne réagissent généralement qu'avec l'antisérum antiprotéines totales.

L'étude des protéines urinaires est indispensable afin de préciser la nature et le degré évolutif de la maladie. Elle revêt tout particulièrement dans le myélome une importance pronostique, car elle permet d'apprécier le degré de perméabilité rénale aux protéines. Les urines de 24 heures sont homogénéisées dès leur arrivée au Laboratoire. Un échantillon de 100 ml est prélevé et placé dans un boudin de dialyse (viscose) puis dialysé 48 heures contre l'eau du robinet. La dialyse est poursuivie 48 heures supplémentaires contre de l'eau distillée, en changeant à plusieurs reprises. Le boudin de dialyse est alors placé dans du carbowax n° 20 000 (Comptoir Français des produits aromatiques Paris) et concentré à faible volume. Une concentration 50 fois est généralement suffisante.

Sur cette solution sont ensuite pratiquées une électrophorèse sur cellogel selon le procédé utilisé pour les protéines plasmatiques et, le cas échéant, une immunoélectrophorèse et une électrophorèse en gel d'amidon. En électrophorèse ordinaire, l'urine normale donne seulement une bande très nette d'albumine. En cas d'insuffisance rénale, il apparait des globulines en quantité variée, tandis que l'albumine est très augmentée. Comme dans le cas du plasma, les dysglobulines se caractérisent par l'existence d'une bande mince intense. Plus souvent que dans le plasma, coexistent plusieurs bandes minces chez un même sujet.

Diverses réactions de précipitation ont été effectuées sur le plasma ou l'urine. La classique réaction de Sia dépiste remarquablement les macroglobulines. Il ne faut la considérer comme positive que lorsque la goutte de sérum descendant dans le tube d'eau froide (4 degrés) est accompagnée par une comète blanche très intense, qui n'apparait que quelques secondes après la pénétration de la goutte de sérum dans l'eau. Une légère précipitation sur le trajet de la goutte est fréquente, elle est l'indice de la présence d'euglobulines en quantité importante. Nous la constatons souvent en cas d'élévation globale dans les IgG sans dysglobulinémie. A cette réserve près, la réaction de Sia est d'une grande utilité dans le dépistage des macroglobulinémies.

La réaction de Popper qui précipite les gamma globulines dans leur ensemble n'est d'aucune utilité dans l'étude des dysglobulinémies. Toutefois, il arrive que l'intensité de cette floculation attire l'attention sur les immunoglobulines et provoque la recherche d'une dysglobulinémie jusque là inconnue.

Dans l'urine, il est classique de rechercher la présence d'une protéine de Bence Jones thermosoluble comme test diagnostique de myélome. Cette pratique est mauvaise. D'abord un nombre important de protéines de Bence Jones ne sont pas thermosolubles (15) et par conséquent ne sont pas révélées par la thermoprécipitation suivie de redissolution. Ensuite, dans la plupart des cas, la protéine thermosoluble est accompagnée dans

l'urine par des protéines non thermosolubles. Il faut donc éliminer celles-ci par filtration à chaud vers 60°. On constate, en réchauffant le filtrat, qu'il précipite à nouveau. Cette opération est délicate. Elle nécessite une technique rigoureuse. Enfin, un nombre très important de myélomes ne s'accompagne pas de protéine de Bence Jones urinaire. Par conséquent, la recherche d'une protéinurie de Bence Jones doit être aussi complètement que possible remplacée, au laboratoire comme dans l'esprit du clinicien, par l'étude électrophorétique des protéines urinaires après concentration.

Certains auteurs (33) ont décrit une précipitation des protéines de Bence Jones par addition à l'urine d'un égal volume d'acide chlorhydrique concentré. Cette épreuve nous a paru peu valable.

De toutes ces méthodes, certes l'immunoélectrophorèse, l'électrophorèse en gel d'amidon et le test de Sia permettent d'évoquer l'existence d'une macroglobulinémie. Cependant aucune de ces techniques n'offre le diagnostic de certitude qu'apporte l'ultra centrifugation (4, 34). Cette dernière n'est pas à la portée de n'importe quel laboratoire. C'est pourquoi l'introduction de la chromatographie en gel filtration des protéines en couche mince constitue une amélioration considérable (35).

Nous avons expérimenté cette méthode dans quelques uns des derniers cas de dysglobuline rencontrés. Sur une plaque de verre carrée de 25 cm de côté est coulée une solution de séphadex G 200 spécial pour chromatographie en couche mince, dans un tampon tris 0,05 M pH 8 contenant ClNa 1,0 M. La solution de Séphadex à 4g pour 100 ml de tampon est étalée spontanément sur la plaque, en inclinant légèrement celle-ci dans toutes les directions. Les deux bords latéraux sont limités par une bande de papier autocollant (deux épaisseurs réalisent une profondeur de 1/10 ème de mm), très convenable pour la couche mince de gel qui s'étend progressivement sur toute la plaque maintenue horizontale. On laisse la plaque une heure à l'air libre, afin que l'excès de tampon s'évapore, puis on la place horizontalement dans une chambre humide dans une augette contenant le tampon tris identique à celui qui a permis de couler le gel, et on appuie la plaque porteuse de la couche

mince de façon à ce qu'elle fasse un angle de 20° avec l'horizontale. On relie la solution tampon au bord supérieur de la couche mince par un pont de trois épaisseurs de papier filtre. On dépose sur la ligne de départ, située 1 cm au-dessous du bord supérieur, 2 microlitres de sérum. On dépose aussi un témoin constitué par une solution de sulfate de dextrane coloré, de masse moléculaire 2 millions, qui est exclu par le Séphadex G 200 et indique le front.

On referme la chambre humide et on laisse migrer jusqu'à ce que la tache bleue du sulfate de dextrane ait parcouru une distance de 15 centimètres. On sort la plaque et on applique sur le gel une feuille de papier filtre de dimensions identiques. Au bout de 10 minutes, les protéines sont passées du Séphadex au papier. Le papier est séché, puis traité comme une électrophorèse sur papier, par coloration par le noir amidé. Après décoloration du fond, on distingue 3 taches d'intensité inégale : la moins mobile, qui est la plus intense, correspond aux protéines de coefficient de centrifugation 4,5 S, l'intermédiaire est celle des protéines 7 S, enfin la plus rapide, qui a une mobilité identique à celle du sulfate de dextrane témoin, correspondant aux macroglobulines 19 S. On peut évaluer les pourcentages de chaque tache par densitométrie sur le papier ou après élution. La macroglobuline normale ne dépasse pas 10% du total.

D E U X I E M E P A R T I E

RESUMES D'OBSERVATIONS

Il nous a paru nécessaire de présenter en quelques lignes chaque observation étudiée, avant d'examiner de façon comparative et statistique les résultats obtenus.

Les abréviations suivantes ont été utilisées:

- M : masculin
- F : féminin
- VS : vitesse de sédimentation sanguine, dont nous n'indiquons que la valeur au bout de la première heure.
- P : taux de protéïnes sériques en grammes par litre.
- D : taux de dysglobuline en grammes par litre.

Observation n° 1.

- A ... Marie - F - 87 ans
  - foyer pulmonaire mal défini d'allure subaigüe
  - VS = 92 mm - myélogramme non pratiqué
  - P = 55 , D = 20,5 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 2.

- A ... Gaston - H - 64 ans
  - pneumopathie trainante
  - VS = 79 mm - myélogramme normal
  - P = 58 , D = inférieur à 5, Arc IgG globalement épaissi à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 3.

- B ... Albert - H - 79 ans
  - Cancer de l'estomac vérifié histologiquement - Présence d'une métastase osseuse au niveau de l'arc antérieur de la 6° côte gauche
  - VS = 60 mm - myélogramme non pratiqué
  - P = 60 , D = 7 - Pas d'anomalie immuno-électrophorétique.

Observation n° 4.

- B ... Jean - H - 67 ans
  - Adénocarcinome lieberkuhnien du colon droit avec métastase hépatique - syndrome neurologique paranéoplasique évoquant une sclérose combinée de la moëlle
  - VS = 105 mm - myélogramme = nombreux plasmocytes disséminés et bien différenciés
  - P = 69 , D = 13, de type IgG à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 5.

- B ... Jean - H - 77 ans
  - Hépatite sur fond de cholocystite chronique
    Existence de 2 lacunes crâniennes
  - VS = 60 mm - myélogramme = nombreux plasmocytes de morphologie normale
  - P = 60 , D = 9, de type IgG à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 6.

- B ... Génie - F - 64 ans
  - Sarcome reticulaire de l'extrêmité inférieure du fémur gauche
  - VS = 80 mm - myélogramme non pratiqué
  - P = 62 , D = inférieur à 5.

Observation n° 7.

- B ... Marie - F - 79 ans
  - Myélone multiple
  - Dysglobulinémie découverte lors d'une électrophorèse sérique systématique - Nombreuses lacunes crâniennes.
  - VS = 107 mm - myélogramme = infiltration plasmocytaire massive : les plasmocytes sont cependant différenciés et de répartition homogène
  - P = 85 - D = 38 de type IgG à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 8.

- C ... Emilie - F - 75 ans
  - Atrophie jaune aigüe du foie - Vérification anatomique
  - VS = 17 mm - myélogramme non pratiqué
  - P = 58 - D = 10 - Toutes les Ig sont élevées à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 9.

- C ... - F - 47 ans
  - Plasmocytome solitaire de la lame vertébrale de D_5
  - Ablation en Octobre 1964 - Vérification histologique - la guérison semble avoir été obtenue
  - VS = 4 mm - P = 66 , D = 10 de type IgG à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 10.

- C ... Maurice - H - 67 ans
  - Insuffisance cardiaque globale
  - VS = 25 mm - Myelogramme = infiltration plasmocytaire peu importante par éléments disséminés
  - P = 68 , D = 9 de type IgG à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 11.

- C ... Armand - H - 70 ans
  - Association d'un myélome multiple et d'un cancer de l'estomac
  - nodules plasmocytaires disséminés lors de la vérification anatomique - Métastase hépatique sous la dépendance du cancer gastrique.
  - VS = 152 mm - Hématologie sanguine = anémie intense - myélogramme - 50 % de plasmocytes jeunes
  - P = 100 , D = 43 de type IgG à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 12.

- C ... Nicolas - H - 78 ans
  - Pneumopathie donnant radiologiquement un aspect d'infiltration diffuse
  - Ostéoporose et forte présomption d'images lacunaires sur les radiographies du squelette - Atteinte rénale latente
    Le diagnostic de myélone multiple a été retenu
  - VS = 144 mm - myélogramme = 12 % de plasmocytes dédifférenciés
  - P = 82 , D = 25 - Toutes les Ig sont élevées à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 13.

- C ... Renée - F - 60 ans
  - Lyse de L_4L_5 - Le diagnostic de cancer secondaire est très probable, la localisation primitive est méconnue
  - VS = 142 mm - myélogramme = nette infiltration de cellules plasmocytaires qui sont dispersées et de morphologie normale
  - P = 77 , D = 20 de type IgG à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 14.

- D ... Yvonne - F - 46 ans
  - cirrhose décompensée
  - VS = 125 mm - myélogramme = discrète infiltration lymphocytaire
  - P = 80 , D = 14 de type IgG à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 15.

- D ... Fernand - H - 68 ans
  - Cirrhose décompensée
  - VS = 22 mm - myélogramme non pratiqué
  - P = 60 , D = 20 - Toutes les Ig sont élevées à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 16.

- D ... Edouard , H - 70 ans
  - Cancer de l'estomac - Métastases osseuses
  - VS = 110 mm - myélogramme = pourcentage important de cellules lymphocytaires dont certaines sont peu différenciées
  - P = 66 , D = inférieur à 5 - Toutes les IG sont élevées à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 17.

- D ... Charlotte - F - 71 ans
  - myélome multiple - Fracture spontanée du col du fémur

Le cliché de contrôle montre la présence de zones d'ostéolyse et une érosion de la branche ischio-pubienne droite
- VS = 83 mm - myélogramme = nombreux plasmocytes dédifférenciés
- P = 79 , D = 33 de type IgA à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 18.

- D ... Renée - F - 67 ans
  - Insuffisance cardiaque - Déficience rénale - Polyarthrite chronique évolutive
  - VS = 38 mm - myélogramme = 6 % de plasmocytes de morphologie normale
  - P = 60 , D = 16 de type IgG à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 19.

- D ... Georges - H - 59 ans
  - Myélome multiple - Douleurs osseuses diffuses - images lacunaires multiples sur les radiographies du squelette
  - VS = 132 mm - myélogramme - nombreux plasmocytes de tailles variées, disposés en nappe
  - P = 80 , D = 38 - A l'immuno-électrophorèse, présence d'une PBJ et d'une dysglobuline de type IgA.

Observation n° 20.

- F ... Antoine - H - 83 ans
  - Maladie de Waldenström avec altération de l'état général -
  - Eléments cutanés purpuriques à tendance nécrotique disséminés
  - Nombreux ganglions inguinaux
  - VS = 167 mm - Hématologie sanguine = 1 500.000 GR les hématies sont empilées en rouleaux - Crase sanguine = Signe du lacet positif ; temps de saignement = 20 minutes, temps de coagulation = 8 minutes - myélogramme = nombreuses cellules lympho-plasmocytaires - 9 % de mastocytes
  - P = 115 , D = 60 de IgM à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 21.

- F ... Charles - H - 60 ans
  - Hépatite post-transfusionnelle - une électrophorèse pratiquée lors d'une hospitalisation précédente était normale
  - VS = 49 mm - myélogramme non pratiqué
  - P = 62 , D = 5 - Dysglobulinémie double de types IgG et IgM à l'immuno-électrophorèse

Observation n° 22.

- F ... Henri - H - 70 ans
  - myélome multiple - Douleurs lombaires et dorsales -

Paraplégie flasco-spasmodique par compression.
Vérification anatomique = amas de plasmocytes mal différenciés sur tous les prélèvements osseux
- VS = 157 mm - myélogramme = 10 % de plasmocytes jeunes et anormaux
- P = 108 , D = 57 de type IgG à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 23.

- F ... Camille - F - 70 ans
  - Hépatite cirrhogène
  - VS = 60 mm - Myélogramme normal
  - P = 81 , D = 31 - Toutes les IgG sont élevées à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 24.

- F ... Léon - H - 68 ans
  - Découverte d'une dysglobulinémie plasmatique fortuite lors d'une électrophorèse systématique chez un cardio-rénal très décompensé.
  - VS = 20 mm - myélogramme = infiltration plasmocytaire diffuse
  - P = 74 ; D = 31 de type IgG à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 25.

- G ... Berthe - F - 75 ans
  - Ictère viral grave
  - VS = 24 mm - myélogramme non pratiqué
  - P = 61 , D = 9 - Immuno-électrophorèse non pratiquée

Observation n° 26.

- G ... Emilie - F - 75 ans
  - Myélome multiple
  - VS = 70 mm - myélogramme = infiltration plasmocytaire massive = 32 % , faite d'éléments jeunes et indifférenciés.
  - P = 62 , D = 26 , de type IgG à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 27.

- H ... Gaston - H - 68 ans
  - Cancer bronchique confirmé histologiquement
  - VS = 116 mm - myélogramme = réaction plasmocytaire, mais il s'agit de plasmocytes normaux
  - P = 51 , D = 5 de type IgG à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 28.

- H ... Anicée - F - 65 ans
  - Altération profonde de l'état général, hyperthermie
  - VS = 135 mm - myélogramme = plasmocytes nombreux mais de cytologie normale
  - P = 70 , D = inférieur à 5 - Epaississement de l'arc IgG à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 29.

- H ... Marcel - H - 35 ans
  - Maladie d'Osler greffée sur une cardiopathie congénitale - Défaillance cardiaque globale
  - VS = 52 mm = Myélogramme = réaction inflammatoire nette, pas de cellules anormales
  - P = 78 , D = 10 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 30.

- H ... Maurice - H - 69 ans
  - Obésité - hypertrophie ventriculaire gauche
  - VS = 10 mm - myélogramme normal
  - P = 76 , D = 10 de type IgG à l'immunoélectrophorère.

Observation n° 31.

- H ... Rolande - F - 49 ans
  - Myélome multiple - Douleurs osseuses, augmentées par la mobilisation - Absence de signes d'ostéolyse à la radiographie du squelette - Atteinte rénale sévère (urée = 1,20 g.l)
  - VS = 163 mm - myélogramme = 5 % de plasmocytes indifférenciés
  - P = 99 , D = 59,5 de type IgA à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 32.

- J ... Edouard - H - 74 ans
  - Cholecystite subaigüe - Manifestations vagues d'angor
  - VS = 14 mm - myélogramme non pratiqué
  - P = 66 , D = 8 - Toutes les Ig sont élevées à l'immuno-électrophorèse.

Observation n° 33.

- L ... Bernardine - F - 69 ans
  - Association d'un myélome multiple et d'une ostéomyélosclérose - Lacunes disséminées sur toutes les radiographies du squelette
  - VS = 142 mm - Hématologie sanguine = hyperleucocytose avec myélémie - myélogramme = cellules jeunes monstrueuses avec

dissemination leucémique - Splénogramme - metaplasie myéloïde - la biopsie osseuse confirme le diagnostic d'ostéomyélosclérose
- P = 75 , D = 28 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 34.

- L ... Edouard - H - 66 ans
  - Manifestations de décompensation cardiaque chez un hypertendu - Hémorragies digestives à type de Méloena
  - VS = 8 mm - myélogramme = légère plasmocytose
  - P = 65 , D = 13 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 35.

- L ... Paul - H - 60 ans
  - Poussée d'hépatite récidivante sur un fond de cirrhose - tendance ecchymotique
  - VS = 8 mm - myélogramme non pratiqué
  - P = 70 , D = 7-toutes les IgG sont élevées à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 36.

- L ... Julia - F - 66 ans
  - Myélome multiple
  - VS = 70 mm - Hématologie sanguine = réaction leucosique - Myélogramme = nombreux plasmocytes indifférenciés
  - P = 51 , D = 7 - PBJ à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 37.

- L ... Suzanne - F - 57 ans
  - Cirrhose hypertrophique nodulaire - pas de signes cliniques osseux
  - VS = 47 mm - Myélogramme normal
  - P = 71 , D = 7,5 de type IgM à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 38.

- M ... Simone - F - 52 ans
  - Maladie amyloïde touchant le foie, les reins, la moelle osseuse
  - VS = 72 mm - Myélogramme = en dehors des signes d'amylose, plasmocytose médullaire faite d'éléments disséminés et bien différenciés
  - P = 68 , D = 14 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 39.

- M ... Jeanne - F - 60 ans
  - Myélome multiple - Manifestations douloureuses osseuses

multiples - Les radiographies osseuses montrent des images lacunaires multiples
- VS = 150 mm - Myélogramme - 45 % de plasmocytes dont la plupart sont indifférenciés et en amas
- P = 72 , D = 24 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 40.

- M ... Pierre - H - 63 ans
  - Myélome multiple - Douleurs osseuses costales et dorsales - les radiographies du squelette montrent des lacunes multiples et disséminés - il existe une fracture pathologique de l'arc postérieur de la 6° côte droite
  - VS = 154 mm - Hématologie sanguine = réaction myélocytaire - Myélogramme = nombreuses cellules lymphocytaires d'aspect leucoblastique.
  - P = 90 , D = 50 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 41.

- P ... Louis - H - 45 ans
  - Cholécystite subaigüe
  - VS = 24 mm - Myélogramme non pratiqué
  - P = 72 , D = 5 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 42.

- P ... Colette - F - 32 ans
  - Cirrhose décompensée
  - VS = 101 mm - Myélogramme non pratiqué
  - P = 72 - Toutes les Ig sont élevées à l'immunoélectrophorèse. D = 10.

Observation n° 43.

- P ... Marthe - F - 68 ans
  - Cirrhose - Hémorragie digestive
  - VS = 51 mm - Myélogramme = plasmocytose de morphologie normale
  - P = 72 , D = 10 - Immunoélectrophorèse non pratiquée.

Observation n° 44.

- P ... Raymond - H - 66 ans
  - Cancer du colon transverse
  - VS = 60 mm - Myélogramme normal
  - P = 42 , D = 5 - Epaississement des arcs IgA et IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 45.

- P ... Jeanne - F - 75 ans
  - Myélome multiple - Douleurs osseuses - Radiographies du squelette = images lacunaires - Atteinte rénale sévère
  - VS = 148 mm - Myélogramme = 85 % de plasmocytes dédifférenciés
  - P = 144 , D = 70 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 46.

- Q ... Fernande - F - 44 ans
  - Myélomatose compliquée d'amylose rénale - microlacunes à la radiographie du crâne
  - VS = 103 mm - Myélogramme = plasmocytose médullaire de morphologie anormale
  - P = 53 , D = 24 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 47.

- R ... Thérèse - F - 42 ans
  - Obésité - Fracture traumatique du fémur
  - VS = 20 mm - Myélogramme = plasmocytose réactionnelle
  - P = 71 , D = 15 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 48.

- R ... Louis - H - 75 ans
  - Hernie diaphragmatique - Artérite des membres inférieurs
  - VS = 14 mm - Myélogramme = moëlle pauvre pas de réaction plasmocytaire
  - P = 52 , D = 10 - Les arcs IgA et IgG sont épaissis à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 49.

- R ... Georges - H - 68 ans
  - Suppuration bronchique
  - VS = 100 mm - Myélogramme = plasmocytes nombreux de morphologie normale
  - P = 70 , D = 10 - Toutes les Ig sont élevées à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 50.

- R ... Maurice - H - 62 ans
  - Cirrhose
  - VS = 74 mm - Myélogramme non pratiqué
  - P = 81 , D = 20 - Immunoélectrophorèse = augmentation diffuse des Ig.

Observation n° 51.

- S ... Edwige - F - 65 ans
  - Myélome multiple avec signes radiologiques osseux vérifié histologiquement
  - VS = 149 mm - Myélogramme = moëlle pauvre - infiltration plasmocytaire importante
  - P = 100 , D = 30 - Immunoélectrophorèse = dysglobulinémie de type IgM.

Observation n° 53.

- S ... Yvonne - F - 30 ans
  - Ulcère gastrique - Atteinte hépatique
  - VS = 29 mm - Myélogramme normal
  - P = 74 , D = 7 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 54.

- T ... Gabrielle - F - 66 ans
  - Hépatite post-transfusionnelle - Maladie osseuse de Paget
  - VS = 47 mm - Myélogramme non pratiqué
  - P = 71 , D = 7 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 55.

- T ... Suzanne - F - 76 ans
  - Myélome multiple confirmé histologiquement
  - VS = 144 mm - Myélogramme = moëlle pauvre - infiltration plasmocytaire
  - P = 115 , D = 60 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 56.

- T ... Louis - H - 85 ans
  - Adénome prostatique - Artérite des membres inférieurs
  - VS = 60 mm - Myélogramme = infiltration lymphoplasmocytaire probablement réactionnelle, non spécifique
  - P = 57 , D = 15 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 57.

- T ... Pierre - H - 69 ans
  - Maladie de Horton
  - VS = 53 mm - Myélogramme normal
  - P = 58 , D = 6 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 58.

- V ... Camille - H - 58 ans
  - Cancer bronchique

- VS = 102 mm - Myélogramme normal
- P = 67 mm - T = 28 - Epaississement des arcs IgA et IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 59.

- V ... Maurice - H - 90 ans
  - Cholécystite aigüe
  - VS = 111 mm - Myélogramme non pratiqué
  - P = 67 , D = 28 - Toutes les Ig sont augmentées à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 60.

- W ... Germaine - F - 67 ans
  - Baisse récente de l'état général
  - VS = 76 mm - Myélogramme = plasmocytose réactionnelle
  - P = 69 , D = 18 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 61.

- G ... Philippe - H - 72 ans
  - Cancer du colon droit
  - VS = 79 mm - Myélogramme = plasmocytose réactionnelle
  - P = 64 , D = 20 de type IgG à l'immunoélectrophorèse.

Observation n° 62.

- S ... F - 69 ans
  - Hémiplégie chez une vasculaire
  - VS = 120 mm - Myélogramme = lymphoplasmocytose relative
  - P = 78 , D = 20 - Anomalie des arcs IgG et IgM à l'immunoélectrophorèse.

Au sein de ces observations, quelques cas particuliers nous paraissent dignes d'un commentaire.

L'observation n° 5 concernait un malade présentant une hépatite virale dont l'évolution a été favorable. L'analyse immunoélectrophorétique des protéines sériques montre l'existence d'une protéine de Bence Jones circulante. Il est rare de trouver une telle protéine en dehors de myélome. Elle peut se rencontrer dans des dysglobulinémies d'autres étiologies et en particulier dans les cancers secondaires des os et dans les affections hépatiques (36). Il est curieux de constater que le malade a quitté l'hopital guéri.

Le cas n° 9 nous a paru devoir également retenir l'attention puisqu'il concerne une malade atteinte de plasmocytome solitaire de la 5° vertèbre dorsale, extrêmement douloureux qui a été traité chirurgicalement en octobre 1964 par résection de la lame vertébrale atteinte. Depuis cette intervention, l'état de la malade est excellent bien qu'une trace de dysglobuline subsiste dans son sérum. La survie est donc maintenant de 2 ans et 6 mois.

Le cas n° 11 concerne un malade chez lequel coexistaient un myélome multiple et un cancer de l'estomac. Cette association n'est pas exceptionnelle, elle a été signalée pour la première fois en 1949 par Adams, Alling et Lawrence (37) - Waldenström (38) a montré d'autre part la fréquence de l'association de dysglobulinémie non myélomateuse avec un cancer du tractus digestif.

En ce qui concerne l'observation n° 12, le diagnostic de myélome a été porté uniquement sur des données radiologiques et cytologiques. L'immunoélectrophorèse ne montrait en effet qu'un arc IgG épaissi.

Dans l'observation n° 51, il s'agissait d'un malade suspect de myélome dont le sérum présentait une dysglobuline de type IgM massive absolument indiscutable. A l'immunoélectrophorèse, l'arc IgM était épais, l'arc IgA absent, l'arc IgG très fin et raccourci. A l'électrophorèse en gel d'amidon, la majeure partie de la dysglobuline restait dans le fente de déposition tandis qu'une très légère bande mince était découverte en mobilité de γ globuline cathodique lente, proche de la fente de déposition.

D'autre part, le diagnostic de myélome est également certain : la vérification anatomique ayant permis de mettre en évidence une myélomatose diffuse à la plupart des viscères et au squelette.

Nous n'avons rencontré aucun cas semblable dans la littérature, les dysglobulinémies de type IgM isolées étant l'apanage de la maladie de Waldenström ou pouvant être considérées comme réactionnelles au cours des cirrhoses et des cancers (39, 40). Nous signalerons cependant une publication de Vaerman (41) concernant un cas de γ1 A myélome où coexistaient 2 paraprotéines, l'une de constante de sédimentation 7 S, l'autre 17 S.

TROISIEME PARTIE

RESULTATS ET DISCUSSIONS

L'énumération des cas cliniques et des découvertes de laboratoire opérées dans chaque cas, même si elle permet de mieux comprendre les étapes du diagnostic des dysglobulinémies, apporte peu de renseignements sur la valeur des différents symptômes. Il est indispensable de grouper ces symptômes en différentes catégories et de les comparer entre eux par ce moyen. On fait ainsi apparaitre des relations parfois inattendues, que seul un calcul statistique permet d'exploiter complètement.

Nous avons donc examiné certains signes présentés par les malades atteints de dysglobulinémie, de façon à faire apparaitre essentiellement :

- la valeur diagnostique de chaque signe (c'est-à-dire en fait la probabilité pour que la constatation d'un signe soit en rapport avec un diagnostic défini).
- la valeur pronostique de chaque signe.
- les relations entre divers paramètres physiques permettant d'expliciter sur un plan plus général les rapports entre les résultats fournis par les diverses techniques d'étude des dysglobulines.

Au cours de ce travail, une constatation s'est peu à peu imposée, celle d'une différenciation évidente entre dysglobulinémies d'origine myélomateuse (auxquelles on peut rattacher le cas de maladie de Waldenström que nous avons rencontré) et dysglobulinémies d'origine non myélomateuse. Nous avons donc distingué dans la plupart de nos tableaux et de nos statistiques ces deux séries de cas. De même il a été parfois intéressant de séparer les statistiques obtenues chez l'homme et chez la femme.

On nous objectera que notre série de cas (62) est courte. Néanmoins, un calcul statistique est encore valable avec une aussi courte série.

Nous avons comparé les divers résultats sous forme de courbes et de tableaux. Ces comparaisons peuvent être réparties en plusieurs chapitres :

- la fréquence des divers signes paracliniques en fonction les uns des autres
- les relations qualitatives entre les diverses fractions protéiques du sérum ou de l'urine
- les relations quantitatives entre ces diverses fractions
- les relations de ces divers facteurs avec les données cytologiques.

A) Comparaison entre les fréquences des divers signes rencontrés :

Nous avons rencontré 62 cas de protéines ayant le typique aspect en bande mince à l'électrophorèse sur cellogel. Tous les cas recensés dans cette statistique présentaient un tel aspect, qui nous le verrons, n'est pas toujours confirmé par les autres examens, en particulier l'immunoélectrophorèse. Il nous a paru nécessaire d'étudier ces cas, avec toutes les réserves nécessaires, que nous ferons au fur et à mesure.

Sur ces 62 cas, il y avait 32 hommes et 30 femmes, soit 51,6 % et 48,4%

Dans la littérature (42), on a constaté également que les dysglobulines sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme. Sur ces 62 cas, nous avons observé 18 myélomes certains et 2 discutables parce que certains examens n'ont pu être pratiqués pour des raisons diverses. Il y avait 6 hommes atteints de myélome et 12 femmes. Divers auteurs (43, 44) ont constaté que la proportion des femmes atteintes de myélome était inférieure à celle des hommes. Ce n'est pas le cas ici, peut-être

parce que notre série de cas est trop courte. Toutefois, la proportion est d'autant plus nette que les cas de dysglobulinémie en dehors de myélome sont plus nombreux chez les hommes de notre série.

affections	nombre de cas
myélomes certains	18
myélomes probables	2
maladie de Waldenström	1
cancers	9
cirrhoses	6
cholécystites	3
ictères graves	3
hépatites aiguës curables	4
insuffisance cardiaque	2
maladie d'Osler	1
infections pulmonaires	2
maladie de Horton	1
lupus généralisé	1
adénome prostatique	1
amylose primitive	1
maladies graves d'étiologie inconnue	4
dysglobulinémies chez sujets sains	3
Total	62

Tableau 1 : Présence des étiologies des dysglobulines étudiées

Le détail des étiologies de ces dysglobulinémies est indiqué sur le tableau 1. Les deux cas de myélome probables concernent des sujets qui ont refusé de se soumettre à une ponction sternale et dont le contrôle anatomo-pathologique a été ultérieurement impossible. La certitude nous a donc manqué. Nous avons rencontré un cas de maladie de Waldenström (45,46) neuf cas de cancers dont 5 cancers des voies

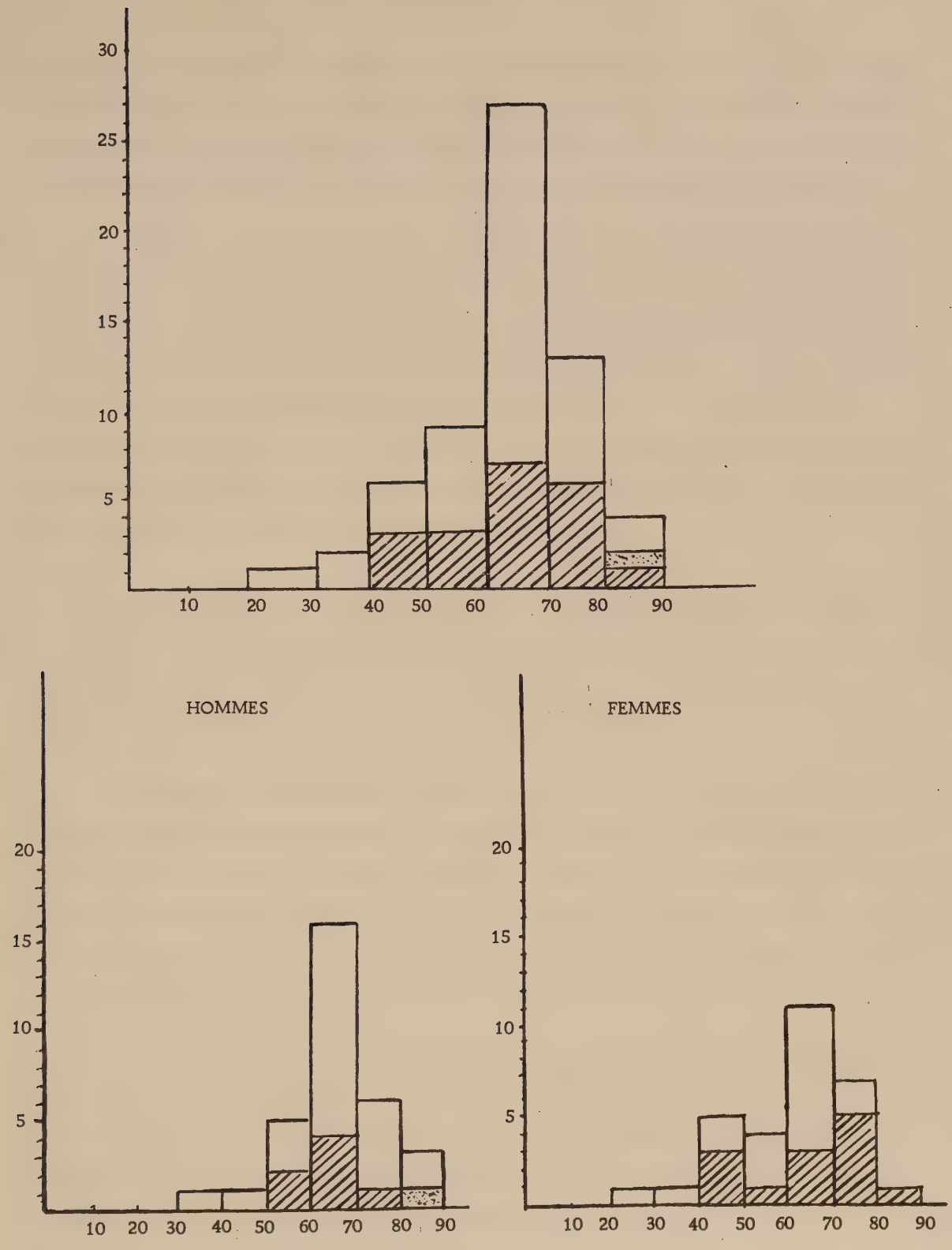


Fig. 1 - FREQUENCE DES CAS DE DYSGLOBULINEMIE EN FONCTION DE L'AGE

En hachures : les fréquences des myélomes
En pointillés : les fréquences de macroglobulinémie de Waldenström

digestives, 2 cancers pulmonaires, un ostéosarcome et un cancer secondaire osseux dont le point de départ n'a pu être précisé. Les dysglobulinémies ne sont pas rares au cours des cancers digestifs (47), par contre, on en a moins souvent signalé dans les cas de cancers pulmonaires ou osseux.

Nous avons trouvé des dysglobulines dans un nombre important de maladies du foie (48), en particulier dans les cirrhoses. L'aspect réalisé est presque toujours celui d'une très légère dysglobulinémie, réalisant en cellogel l'aspect d'une bande mince au sein de globulines souvent augmentées. L'immunoélectrophorèse, très souvent, ne met en évidence qu'une élévation globale des diverses immunoglobulines. Signalons aussi qu'une dysglobuline typique a été découverte de façon transitoire au cours d'une hépatite et a régressé en même temps que l'ictère.

Nous pouvons citer également la découverte d'une dysglobulinémie chez un sujet atteint de maladie de Horton (artérite temporale). Cette association rare a déjà été décrite (49). Un cas d'amylose primitive s'accompagnait d'une intense dysglobulinémie (50).

* Un nombre appréciable de cas (7 sur 60) sont restés sans diagnostic. Quatre d'entre eux présentaient une grave atteinte de l'état général, qui n'a pu être rattachée à aucune étiologie précise. Trois autres au contraire étaient pratiquement normaux ou ont été examinés pour des affections intercurrentes qui ont rétrocédé. Dans ces cas, l'existence de "dysglobulinémie essentielle" a donc été avancée jusqu'à preuve du contraire.

Nous avons ensuite étudié la <u>fréquence de ces cas de dysglobulinémie en fonction de l'âge</u>. Les malades ont été répartis en classes de 10 années d'âge et la fréquence de chaque classe reportée sur un graphique (figure 1). La fréquence maximale se situe entre 60 et 70 ans. D'autres auteurs (44) ont trouvé un maximum entre 51 et 70 ans.

Le maximum est le même dans les deux sexes, la courbe est plus élevée chez la femme. Chez l'homme, le maximum de fréquence des myélomes se situe dans la même classe d'âge, tandis que chez la femme, il semble

exister 2 maxima, l'un entre 40 et 50 ans, l'autre entre 70 et 80 ans. Nous avons trouvé quelques cas de dysglobulinémie chez des sujets de moins de 40 ans, ce qui n'est pas une rareté puisqu'on en a découvert même chez l'enfant (ce travail était déjà rédigé lorsque nous avons découvert une dysglobulinémie chez un enfant de 7 ans guéri d'une néphrose lipoïdique).

Nous avons étudié ensuite la fréquence des dysglobulines en fonction du taux des protéines sériques totales des sujets examinés. Quand on ne tient pas compte du sexe (fig 2 a) on constate que le maximum de fréquence se situe pour un taux de protéines compris entre 60 et 80 g par litre. Autrement dit, en dehors de toute considération étiologique, on a beaucoup plus de chances de trouver une dysglobulinémie chez un sujet présentant un taux de protéines proche de la normale que chez un sujet présentant une grosse anomalie de son taux de protéines.

Il n'existe pas de maximum de fréquence pour le myélome, dont les cas s'échelonnent dans toutes les classes ayant des taux de protéines totales de 50 à 150 g, mais on constate d'emblée que tous les cas de dysglobulinémie où la protéinémie est supérieure à 90 g par litre correspondent à des myélomes ou des maladies de Waldenström. Cette remarque a d'ailleurs été faite par de nombreux auteurs (51).

Quand on étudie séparément la fréquence des cas de dysglobulinémie en fonction des taux de protéines totales chez l'homme et chez la femme, on constate que le maximum se situe entre 60 et 70 g chez l'homme, entre 70 et 80 g chez la femme. Fait plus curieux, tous les myélomes, chez l'homme, se répartissent régulièrement entre 70 et 110 g et la maladie de Waldenström se place entre 110 et 120 g. Au contraire, chez la femme, il parait exister deux populations de sujets atteints de myélome, l'une, la plus nombreuse, avec des taux de protéines totales bas, entre 50 et 90 g par litre, l'autre avec des taux compris entre 100 et 150 g par litre, comme chez l'homme.

Notre série de cas est trop courte pour qu'on puisse affirmer que ces deux groupes sont parfaitement séparés. Nous avons pu vérifier en tous

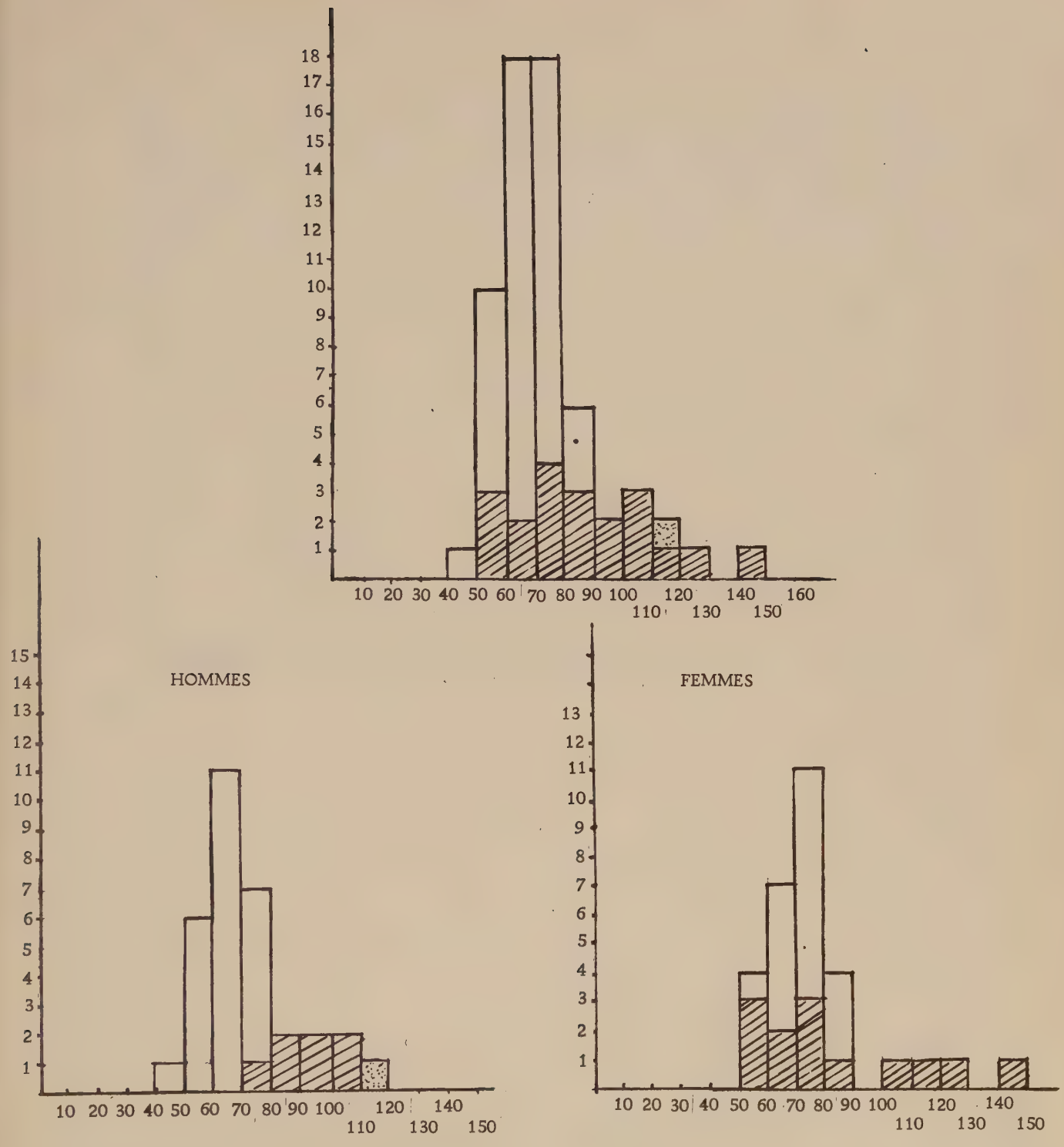


fig. 2 FREQUENCE DES CAS EN FONCTION DU TAUX DE PROTEINES TOTALES

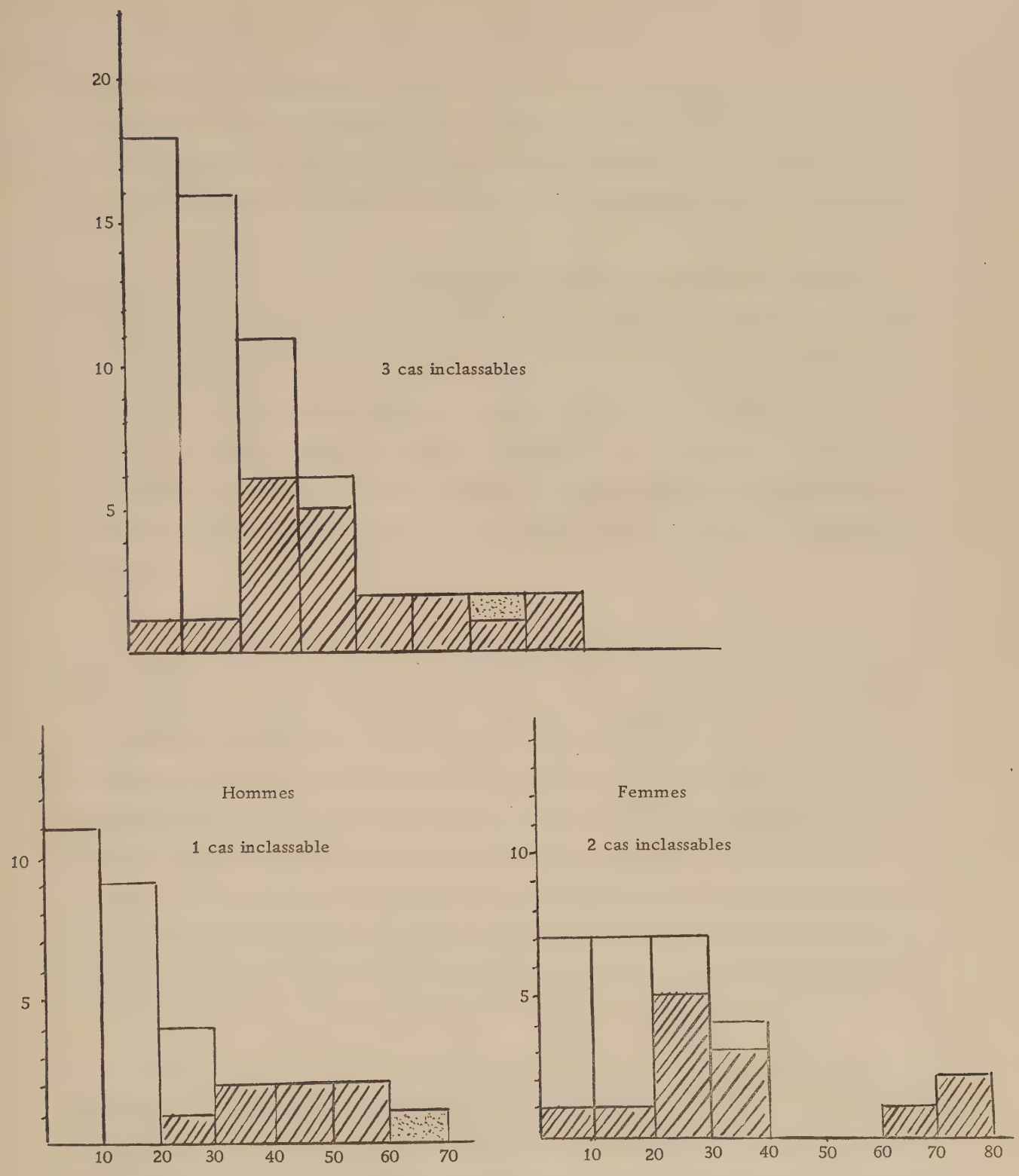


Fig. 3 - FREQUENCE DES TAUX DE DYSGLOBULINEMIE EN FONCTION DE LEUR TAUX

cas qu'ils ne dépendaient aucunement de l'âge des malades. Nous verrons plus loin que le même phénomène se retrouve pratiquement quand on étudie la fréquence des cas en fonction du taux de dysglobuline, et encore une fois en fonction des valeurs de la vitesse de sédimentation des hématies.

Nous avons étudié la fréquence des cas en fonction du taux de dysglobuline mesuré sur la bande d'électrophorèse en cellogel par enregistrement densitométrique et évalué en fonction du pourcentage d'absorption de la bande mince et du taux de protéines totales déterminé par la réaction du biuret. Ce mode d'évaluation est naturellement sujet à des erreurs, qui sont plus faibles lorsque le taux de protéines M est élevé : c'est le cas des myélomes. Les erreurs sont très importantes dans les cas de dysglobulinémies faibles, qui souvent se détachent à peine sur les γ globulines totales.

Les taux de dysglobuline inférieure à 20 g par litre de sérum représentent plus de la moitié des cas. En outre, au-dessus de 30 g de dysglobuline par litre, il s'agissait toujours de myélome ou de maladie de Waldenström. Toutefois, un taux faible de protéine M n'est pas forcément un indice plaidant contre le myélome. Dans un cas particulier, le taux de dysglobuline était de 10 g par litre. Cette malade présentait un plasmocytome vertébral solitaire (52) dont on a pu procéder à l'ablation chirurgicale. Le malade est en parfaite santé depuis lors. Une trace de dysglobuline persiste cependant dans son plasma. Chez une autre malade, atteinte de myélome multiple, existait, comme dysglobuline plasmatique, une protéine de Bence Jones, en faible quantité : 7 grammes par litre.

Nous avons étudié ensuite la fréquence des cas en fonction de la différence entre le taux de protéines totales et le taux de dysglobuline (P - D). Ce taux indique quelle quantité de protéines plasmatiques restent encore au malade en été d'exercer leurs fonctions. Il devrait refléter le potentiel de défense dont dispose encore l'organisme, ainsi que l'apparition de cachexie. Il a donc éventuellement une valeur pronostique.

La figure 4 indique cette répartition. On voit que le plus grand

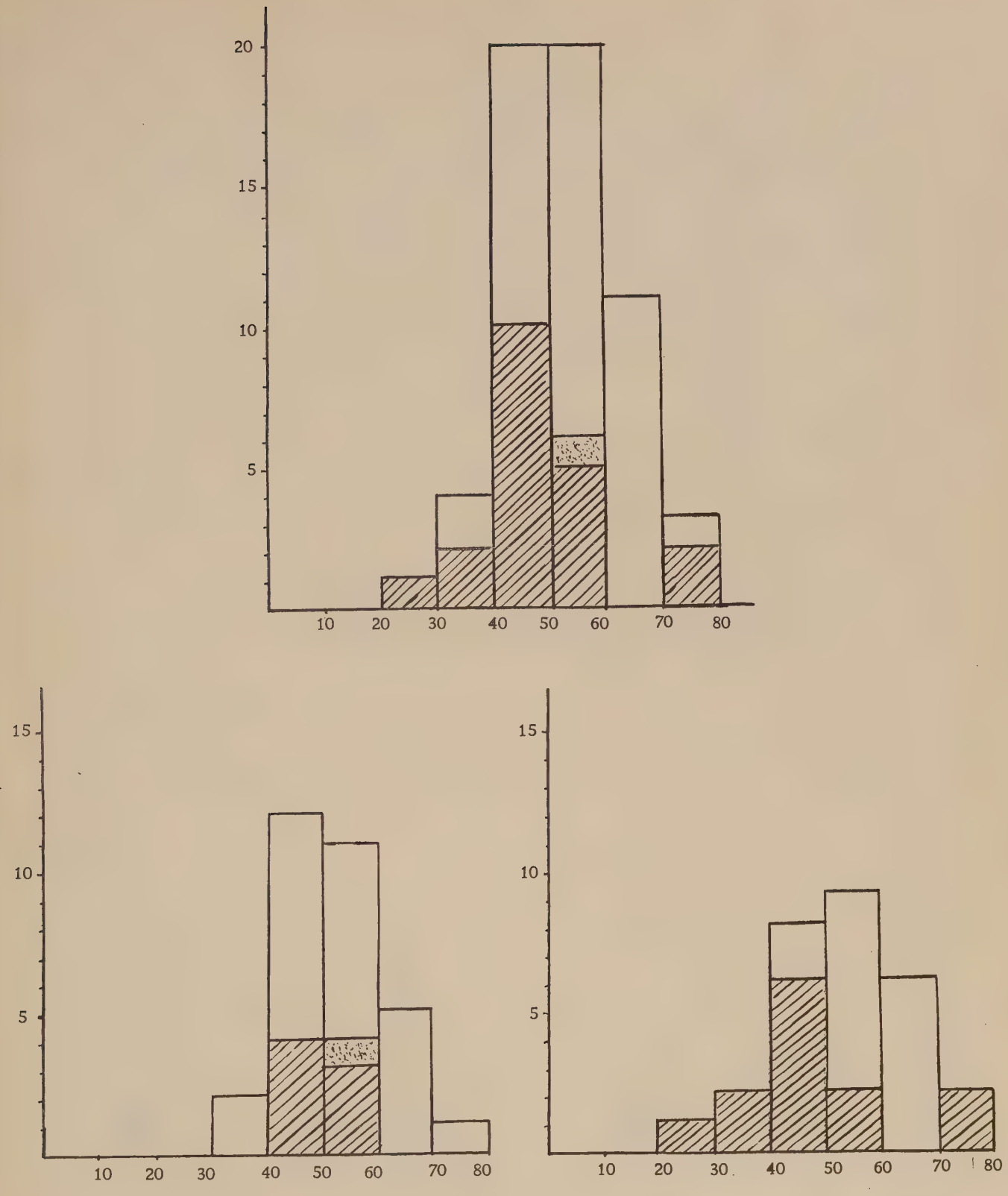


Fig. 4 - COURBE DE FREQUENCE EN FONCTION DU PARAMETRE P - D.

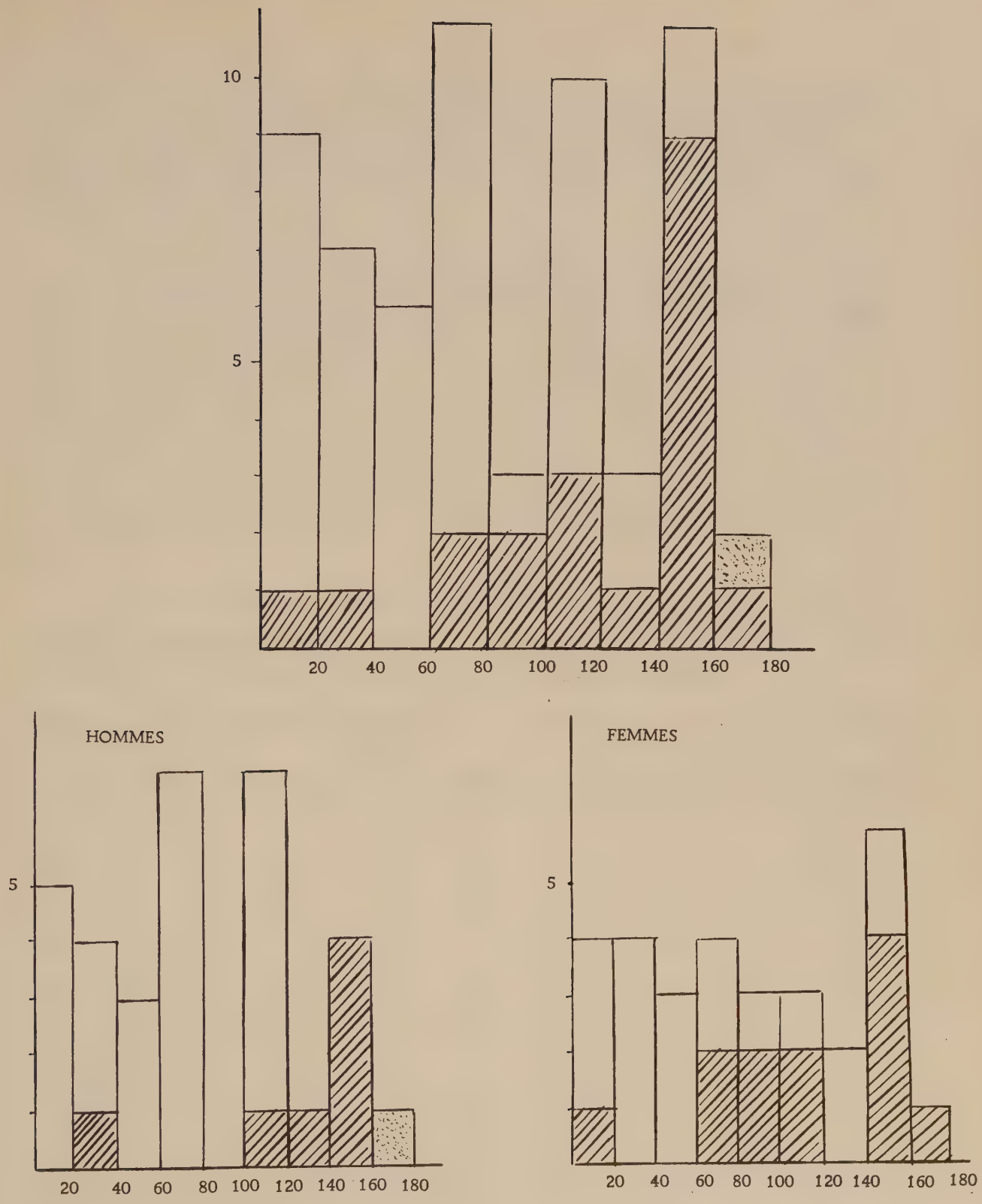


Fig. 5 - REPARTITION DES FREQUENCES EN FONCTION DES VITESSES DE SEDIMENTATION

nombre de sujets atteints de dysglobulinémie ont un taux de protéines autre que leur dysglobuline compris entre 40 et 60 g par litre. Quelques cas avaient un taux inférieur à 40 g par litre, d'autres conservaient un taux normal de protéines.

Dans cet ensemble, les cas de myélomes se placent pour la plupart dans les classes inférieures à 60 g. Cependant, on ne peut affirmer d'après cette courbe de fréquence qu'un taux de protéines autres que la dysglobuline, inférieur à 60 g par litre soit caractéristique du myélome, puisque nous en avons rencontré deux cas avec un taux de protéines (dysglobuline retranchée) supérieur à la normale. Nous étudierons plus loin l'aspect pronostique des variations de ce paramètre (protéines totales-dysglobulines) en étudiant sa corrélation avec la durée de l'évolution de la maladie.

Nous avons étudié ensuite la fréquence des cas en fonction de la vitesse de sédimentation des hématies en une heure (figure 5). Cette courbe de fréquence a un aspect désarticulé, avec plusieurs maxima.

type de la dysglobuline	Fréquence		Type cellulaire	
	toutes causes	myélomes	différencié	dédifférencié
Ig A	2	2	0	2
Ig M	4	1	2	1 + 1
Ig G	30	13	17	10
PBJ	1	1	0	1
Ig A + PBJ	1	1	0	1
Ig G + PBJ	2	1	1	1
globulines globalement élevées	19	1	11	1
cas non étudiés	3		10 (+3)	
total	62	20		

tableau 2 : Fréquence des types immunologiques rencontrés

Il en est de même pour les courbes de fréquence concernant chaque sexe séparément. Chez l'homme, dans presque tous les cas de myélome, la VS se situe entre 120 et 180 mm. Chez la femme, il y a davantage de variations et on retrouve, avec toutes les réserves qu'impose le faible nombre de cas étudiés, l'aspect de deux populations de myélomes, l'une caractérisée par des vitesses de sédimentation très élevées, du même type que celles des myélomes de l'homme, l'autre sensiblement plus lente. La malade atteinte de plasmocytome solitaire signalée plus haut présentait une vitesse de sédimentation normale : 4 mm à la première heure.

Notons que 5 sujets seulement sur les 62 malades atteints de dysglobulinémie étudiés, avaient une vitesse de sédimentation inférieure à 20 mm à la première heure, soit 14 %, parmi lesquels 3 cas avaient une VS inférieure à 10 mm : le plasmocytome solitaire, une dysglobulinémie d'allure essentielle et une dysglobulinémie chez un cirrhotique. Il est curieux de constater que l'élévation de la vitesse de sédimentation est très variable chez tous les dysglobulinémiques. Certains cirrhotiques avaient une VS faible, des hépatites mineures, une VS élevée. De plus, d'une manière générale, nous avons constaté et d'autres auteurs avant nous (53) que la vitesse de sédimentation chez des sujets porteurs de dysglobulinémie augmentait avec l'âge. Il est évident que des facteurs très nombreux, en dehors de la dysglobulinémie, interviennent souvent sur la vitesse de sédimentation des hématies. La dysglobulinémie devient son principal facteur lorsque son taux est élevé, ou encore lorsqu'il s'agit d'une macroglobuline : le cas de maladie de Waldenström que nous avons étudié présentait la plus forte élévation de la VS de notre série.

Le tableau 2 recense les différents types immunologiques de dysglobulines que nous avons mis en évidence au cours de cette étude. Dans un tiers des cas, l'immunoélectrophorèse n'a pas confirmé la présence d'une dysglobuline, pourtant parfaitement nette sur cellogel. Il est possible que certains de ces cas correspondent à des dysglobulinémies de type D, que leur pouvoir antigénique empêche de réagir avec les antisérums anti IgA, anti IgM IgG (54). Nous ne disposons pas d'antisérum spécifique anti D. Pour la plupart, ces cas montrent qu'au cours d'une augmentation polyclonale des

globulines, quelques clones cellulaires peuvent être plus actifs, faisant apparaitre un léger aspect en bande mince à l'électrophorèse en cellogel très sensible, alors que l'immunoélectrophorèse ne permet pas de montrer d'anomalie (55).

mobilité des dysglobulines multiples en gel d'amidon	nombre de cas totaux observés	Cas observés chez les myélomateux	Cas observés en dehors du myélome	Aspect à l'immuno-électrophorèse
plusieurs bandes en β	1	1	0	dysglobuline IgA
plusieurs bandes en β et γ	1	0	1	légère dysglo IgG
bandes de migration anodique	3	2	1	3 dysglobulines IgG
bandes de migration anodique et cathodique.	4	3	1	3 dysglobulines IgG 1 dysglobuline IgM
bandes cathodiques	8	0	8	3 dysglobulines IgG - 5kG élevés dans dysglobuline
Totaux	17	6	11	

Tableau 3 : Mobilités des dysglobulines di ou polyclonales observées, rapports avec leur étiologie.

Toutefois, c'est en gel d'amidon que sont les mieux distinguées les dysglobulines se séparant en bandes multiples (56), qui peuvent donc porter le nom de dysglobulines di ou polyclonales. Nous en avons observé dans 17 cas sur 62, parmi lesquels 6 cas de myélomes seulement (tableau 3). Nous remarquerons seulement que toutes les dysglobulines multiples chez des myélomateux migraient dans la région anodique, ou à la fois dans la région anodique et cathodique. Nous n'avons pas observé de myélome avec plusieurs bandes cathodiques en gel d'amidon, mais il parait s'agir d'une simple

coïncidence fortuite et non d'une règle, car il nous a été donné de voir des dysglobulines myélomateuses de migration cathodique en gel d'amidon et séparées en sous unités bien distinctes.

L'étude de répartition suivante que nous avons effectuée est celle des taux de dysglobuline urinaire. Malheureusement, dans près d'un tiers des cas, pour des raisons qui sont indépendantes de notre volonté, nous n'avons pas effectué d'électrophorèse urinaire. Le dosage des protéines urinaires est assez peu sensible. Dans un nombre important de cas (figure 6) le taux de protéines urinaires était nul, mais après concentration, l'électrophorèse a mis en évidence des protéines, dont certaines, par leur intensité et leur localisation, dans la zone de mobilité β ou γ, répondaient à des dysglobulines. Dans ce cas, nous avons tenu le taux de dysglobuline urinaire pour "trace indosable". On trouve ensuite des taux croissants de dysglobuline urinaire. Le taux le plus élevé que nous ayons observé est celui d'une femme atteinte de myélome qui éliminait 20 g de dysglobuline par 24 h.

1) ponction sternale	nombre de cas	myélomes
Présence de plasmocytes différenciés	34	2
Présence de plasmocytes dédifférenciés	15	15
Présence de lymphoplasmocytes	1	1 maladie de Waldenström
2) biopsies osseuses		
Présence de plasmocytes différenciés	1	
Présence de plasmocytes dédifférenciés	3	2
Présence de lymphoplasmocytes	1	
3) cas non étudiés	10	1

Tableau 4 : répartition des types cytologiques observés.

Dans l'ensemble, on remarque qu'une protéinurie élevée, chez un sujet atteint de dysglobulinémie, coïncide toujours avec l'existence d'un myélome.

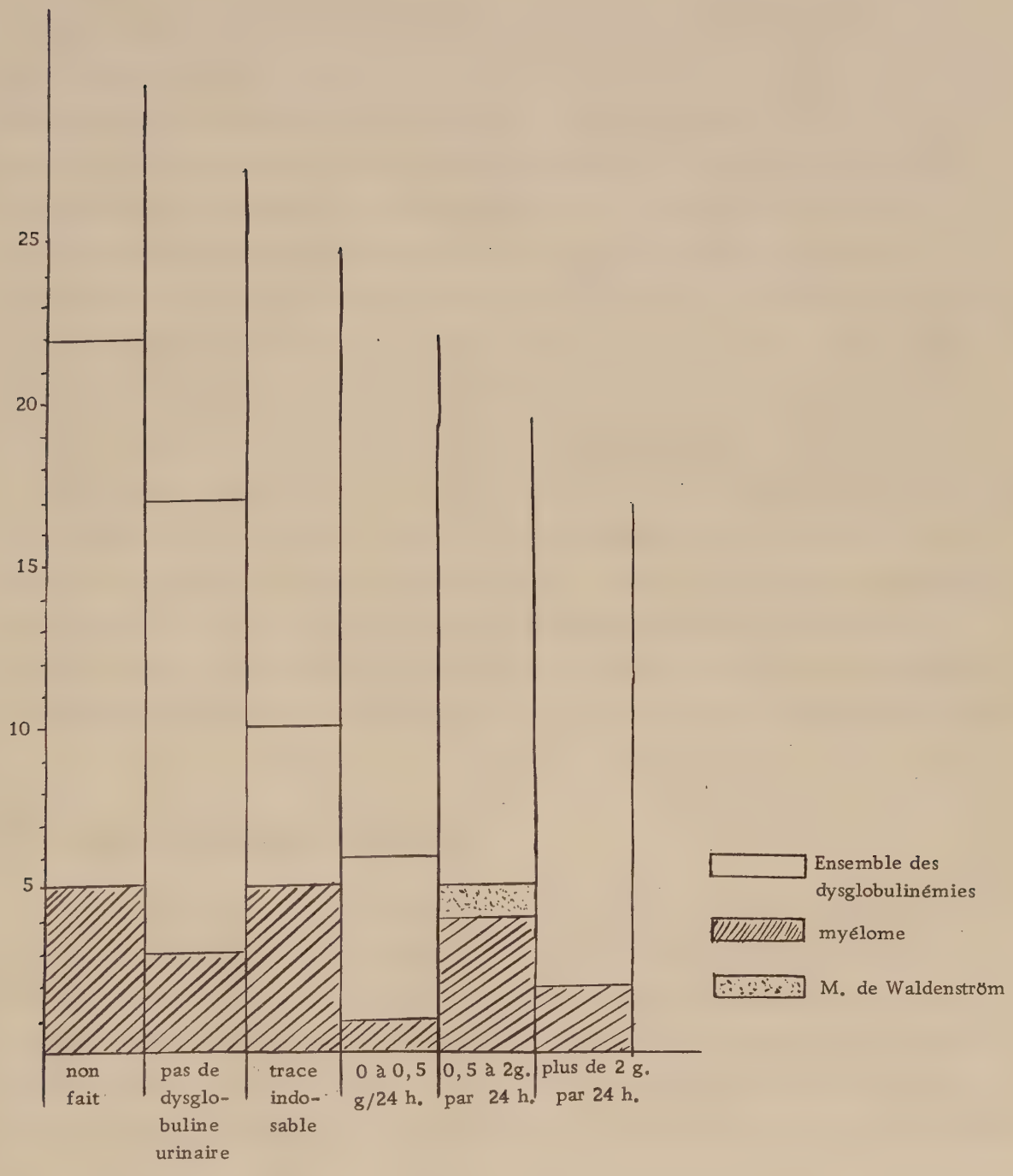


Fig. 6 - REPARTITION DES TAUX DE DYSGLOBULINE URINAIRE

Pour certains auteurs, la protéinurie est présente dans 90 % des cas de myélome (57). Le sujet atteint de maladie de Waldenström présentait aussi une dysglobulinurie, dont la nature immunologique n'a malheureusement pas été étudiée. Toutefois, sur les 15 casde myélomes étudiés (car les urines de 5 de nos myélomateux n'ont pas été analysées), 7 seulement présentaient une élimination dosable de protéine urinaire, 5 présentaient une trace indosable et 3 n'en présentaient pas du tout. Si l'existence d'une dysglobulinurie peut être considérée comme un léger signe en faveur du myélome chez un dysglobulinémique, sa valeur n'est donc pas absolue. D'autre part, les mobilités des paraprotéines sériques et urinaires chez un même malade étaient en général identiques sauf dans le cas où il existait une protéine de Bence Jones urinaire dont la mobilité était supérieure à celle des protéines myélomateuses sériques correspondantes, cette constatation a d'ailleurs été faite par de nombreux auteurs en électrophorèse sur papier (58, 59). Nous avons étudié la fréquence des divers aspects des cellules médullaires ou tumorales tels que les ont indiqués les laboratoires de cytologie et d'hématologie. On remarquera essentiellement la très bonne concordance entre l'aspect des plasmocytes dédifférenciés et la présence d'un myélome(tableau 4).

B) Comparaison de diverses moyennes.

Nous avons voulu comparer entre elles les moyennes de divers paramètres. Il aurait été intéressant de comparer les moyennes des taux de protéines et de dysglobulines de chaque étiologie. Malheureusement, nos séries de cas sont trop limitées pour se prêter à des calculs statistiques intéressants. Nous nous sommes limités à la comparaison du groupe étiologique le plus homogène, les cas de myélomes, avec les cas d'autres étiologies.

Nous avons d'abord comparé les moyennes des taux de protéines plasmatiques totales. Dans le cas des myélomes, les protéines totales ont une valeur moyenne (sur 20 cas) de 85,1 g par litre. Ceci donne un intervalle significatif avec une probabilité de 95 %, avec la relation $m \pm 2\ S\ m$ (60) = $m \pm 2\ S\ m = 85 \pm 10$ g par litre.

Dans les cas de dysglobulinémies non myélomateuses, qui se sont élevées à 42, la moyenne des protéines totales était 62 g par litre, ce qui donne un intervalle significatif avec 95 % de chances :

$$m \pm 2\ S\ m = 62 \pm 40 \text{ g par litre.}$$

On voit dans ce dernier cas que la répartition des résultats est très vaste, l'écart type est très élevé, il est probable que des sous-groupes très différents existent dans ce groupe hétérogène, expliquant l'étalement des valeurs.

La comparaison des moyennes selon le paramètre $t = \frac{m_1 - m_2}{\text{sd.}}$ donne une valeur de 1,62, qui n'est évidemment pas significative, les tables de Snedecor donnant pour ces nombres d'échantillon une limite inférieure de 2,10 avec 95 % de chances.

Nous avons ensuite étudié les <u>moyennes des taux de dysglobulinémie</u>. Dans le cas des myélomes, la moyenne est de $40 \pm 34{,}8$ g par litre, ce qui fournit donc un intervalle de confiance très large, montrant bien la grande dispersion des taux de dysglobuline au cours des myélomes (les valeurs les plus éloignées observées ont été 7 et 100 g par litre), dosées par densitomètre sur bande d'électrophorèse en cellogel.

Dans les dysglobulinémies en dehors du myélome, la valeur moyenne a été de $11 \pm 2{,}2$ g par litre, ce qui est très nettement différent de la valeur moyenne obtenue dans les cas de myélome. Il semble donc juste d'évoquer le myélome en cas de forte dysglobulinémie, de penser à une autre cause si la dysglobulinémie est présente à un taux faible. Cependant, la comparaison des moyennes à l'aide du test t montre que ces différences sont loin d'être significatives, puisque t = 1,65 seulement.

Nous avons comparé les <u>moyennes des taux de protéines plasmatiques, après déduction de la dysglobuline du total</u> qui donne le facteur (P-D).

Dans les 20 cas de myélomes, (P-D) a été égal en moyenne à 48 g

par litre, les valeurs les plus écartées étant 29 et 74. L'intervalle significatif est 48 $\pm$ 5 g/l, ce qui montre l'assez bon groupement des valeurs.

Dans les 38 autres cas de dysglobulinémie, le facteur P-D était égal en moyenne à 55 g par litre $\pm$ 3,2 g par litre.

La comparaison des moyennes $t = \frac{m_1 - m_2}{sd} = 3,9$ montre que cet écart est significatif puisque très supérieur à la valeur limite de la probabilité avec 95 % des chances qui est 2,10.

Par conséquent, ce paranètre (P-D) présente une certaine valeur diagnostique entre dysglobulinémies myélomateuses et non myélomateuses. S'il est supérieur à 52 g par litre, il est plus probable qu'il s'agit d'une dysglobulinémie d'autre cause, s'il est inférieur à 52 g par litre, il faut penser davantage à un myélome.

Nous avons ensuite comparé les taux de protéines urinaires totales et de dysglobuline urinaire. En fait, il n'y a que peu de cas dans lesquels le taux de protéines urinaires soit suffisant pour une telle estimation. En ce qui concerne les protéines urinaires totales, la comparaison a porté sur 7 cas de dysglobulinémie non myélomateuse et 6 cas de myélome. L'un de ces derniers cas a d'ailleurs été séparé, car il était caractérisé par une protéinurie tellement intense (30 g de protéines totales, 20 g de dysglobuline) qu'il rendait impossible le calcul statistique.

La comparaison des moyennes des taux de protéines totales qui sont de 1 $\pm$ 0,06 g par 24 h pour les non myélomateux et de 3 $\pm$ 2 g pour les myélomateux, donne un coefficient t = 1,4, tandis que la limite pour les nombres d'échantillons observés, avec un coefficient de sécurité de 95 % est de 4,12. L'écart n'est donc pas du tout significatif. Il en est de même pour la comparaison des moyennes des taux de dysglobuline urinaire, pour laquelle nos résultats portent sur 8 cas et sont donc ininterprétables statistiquement. Le taux moyen de dysglobuline urinaire chez les myélomateux (après disjonction du cas où la protéinurie était extraordinairement élevée) s'est

élevé à 1,38 g par 24 h, tandis que le taux de dysglobuline chez les non myélomateux était seulement de 0,11 g par 24 h.

Le seul de ces facteurs présentant une différence significative entre les cas de dysglobulinémies myélomateuses et non myélomateuses est donc le facteur Protéines plasmatiques totales diminuées du taux de protéine M (P-D). Il a une certaine valeur diagnostique. Nous avons voulu savoir si ce facteur n'avait pas en outre une valeur pronostique. Nous avons comparé ce taux à la durée de vie constatée à partir du dosage. En effet, puisque ce facteur P-D représente le taux de protéines plasmatiques fonctionnelles actives qui restent au sujet, on pourrait penser que le sujet est en meilleur état de défense contre la maladie quand il a un taux P-D élevé, donc qu'il a une espérance de vie plus longue.

Le résultat de cette comparaison est décevant. Il n'existe aucune relation entre le taux P-D et la durée de vie des sujets que nous avons étudiés. Par conséquent, ce signe n'a pas de valeur pronostique.

Siège de la migration	nombre de cas totaux	myélomes
migration en β_2 globulines	5	4
en γ globulines rapides	19	10
en γ globulines moyennes	16	3
en γ globulines lentes	10 dont 1 W	1
absence de migration	4	1
élévation globale des γ globulines	7	1
γ globulines normales	1	0

Tableau 5 : Mobilités de la protéine M en cellogel

C) Comparaison des mobilités des protéines M entre les divers types d'électrophorèse.

Il nous a paru intéressant de comparer les mobilités des protéines M dans les divers milieux électrophorétiques utilisables pour leur détection. Ceci présente l'intérêt théorique de renseigner sur les relations entre charge électrique et masse moléculaire des diverses dysglobulines , et peut aussi donner des renseignements séniologiques.

Le tableau 5 indique d'abord la mobilité de la protéine M en cellogel. Quand il existait 2 bandes de protéine M chez un même malade, on a indiqué la mobilité de la plus intense. On remarquera que 5 fois sur 62 la dysglobuline avait une mobilité β_2. Dans 4 fois, il s'agissait d'un myélome, avec dans 2 cas une protéine de Bence Jones plasmatique. Le 5ème cas est plus curieux puisqu'il s'agissait d'une hépatite avec protéine de Bence Jones plasmatique.

La mobilité la plus fréquente est celle de γ globuline rapide. Nous subdivisons en effet la mobilité des γ globulines en cellogel en 3 degrés, selon qu'elles se trouvent entre 2 et 3 cm de la ligne de déposition (γ globulines rapides) entre 1 et 2 cm (γ globulines de migration moyenne) et enfin entre 0 et 1 cm (γ globulines lentes)(figure 7). La reproductibilité de notre méthode permet cette classification. Nous avons constaté que chez un malade donné, à des examens successifs, la dysglobuline gardait la même mobilité.

La migration rapide de la protéine M est également la plus fréquente dans les cas de myélome, elle existe dans 50 % des cas, contre 30 % des cas de dysglobulinémies globales et 22 % des cas de dysglobulinémie non myélomateuse. Toutefois, nous avons aussi trouvé des dysglobulines myélomateuses migrant en position de γ globulines moyennes ou lentes en cellogel. Dans un cas, la dysglobuline ne migrait pas, ainsi que dans 3 cas de dysglobulinémies non myélomateuses. Au contraire, la dysglobuline observée dans le cas de maladie de Waldenström migrait en position de γ globuline lente. Il faut donc être très prudent quand une protéine en bande mince reste au point de

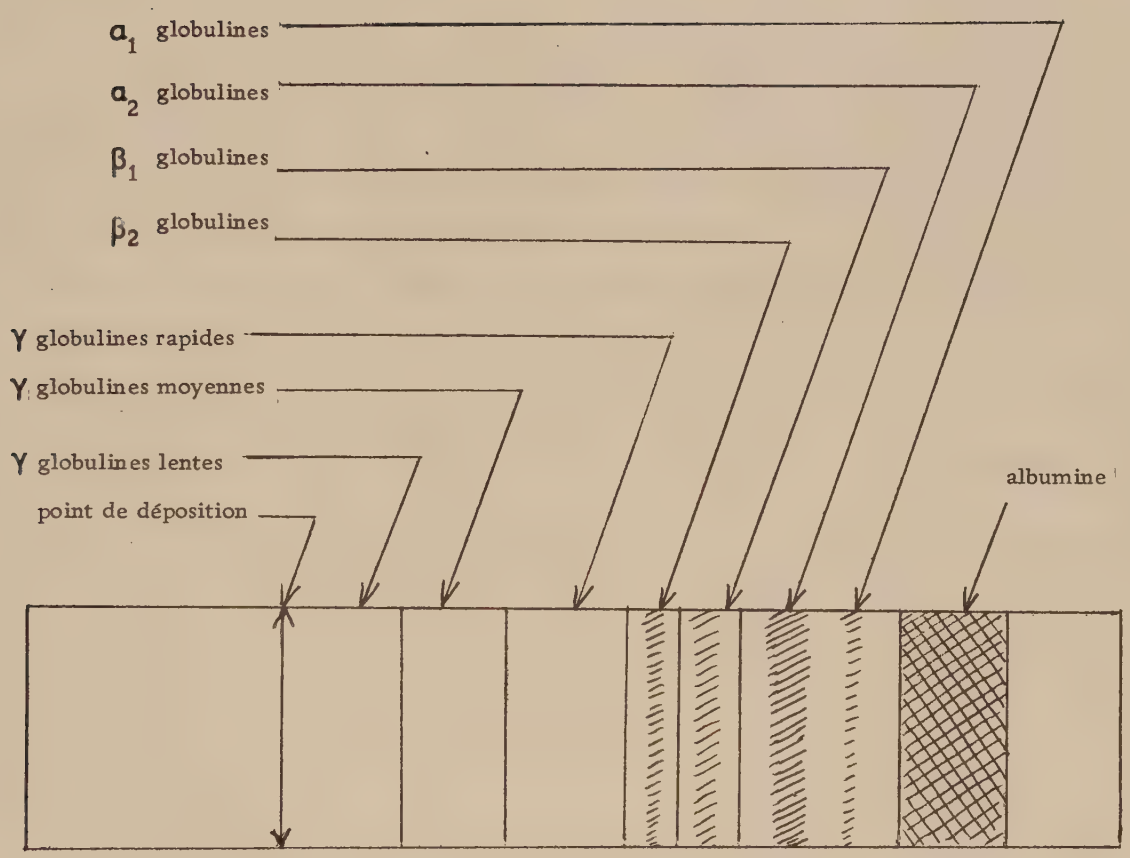


Fig. 7 - SCHEMA DES MOBILITES EN ELECTROPHORESE SUR ACETATE DE CELLULOSE

déposition à l'électrophorèse sur cellogel. Il peut s'agir de tous les types de dysglobuline connus.

Assez fréquemment, le cellogel donne un aspect de γ globulines augmentées en bloc et peu homogènes (c'est-à-dire présentant des zones d'aspect plus dense, qu'on peut mettre mieux en évidence en faisant varier l'incidence de l'angle d'observation).

Pour des raisons diverses, nous avons retenu 7 de ces cas dans notre étude : tantôt, il s'est agi de malades dont l'aspect clinique, la radiologie et la valeur de la vitesse de sédimentation des hématies orientaient vers un myélome, tantôt de cas dont l'électrophorèse en gel d'amidon, pratiquée aux fins de vérification, a démontré l'existence d'une dysglobuline authentique (cas n° 38).

type de migration de la protéine M en cellogel	nombre de dysglobulinémies totales	nombre de myélomes	type cellulaire
β_2	1	0	cellules différenciées
γ rapides	13	2	
γ moyennes	8	0	
γ lentes	5	0	
γ au point de départ	2	0	
élévation globale des γ	4	0	
γ normales	1	0	
β_2	4	4	cellules indifférenciées
γ rapides	6	6	
γ moyennes	3	3	
γ lentes	3	2	
γ au point de départ	1	1	
élévation globale des γ	1	1	
	10	1	inclassables
Total	60	20	

Tableau 6 : Cas groupés en fonction de l'aspect à l'électrophorèse sur cellogel et de la morphologie cellulaire.

type de migration	nombre total de cas	cas de myélomes
β globulines anodiques	5	4
γ globulines anodiques	3	3
pas de migration	1	1 Waldenström
γ globulines cathodiques lentes	11	6
γ globulines cathodiques rapides	32	5
migration de 2 bandes anodique et cathodique	1	1
augmentation globale des γ	5	0
non examinés	4	1

Tableau 7 : mobilités des protéines M en gel d'amidon.

Enfin, dans un cas (n° 28) il existait un pic très aigu d' α_2 globulines, tandis que les γ globulines étaient normales. La vitesse de sédimentation très élevée, les troubles de l'état général avaient fait évoquer l'existence d'un myélome. Toutefois, le taux de l'haptoglobine très élevé (6 g par litre), l'intensité de la bande d' α_2 macroglobuline à l'électrophorèse en gel d'amidon, ont montré qu'il s'agissait bien d' α_2 globulines très élevées et non pas d'une dysglobuline de migration. Par ailleurs, ni l'électrophorèse en gel d'amidon, ni l'immunoélectrophorèse n'ont montré d'anomalies des γ globulines.

Nous avons voulu coordonner ces aspects électrophorétiques avec la cytologie grace au tableau 6 qui souligne une fois de plus la coïncidence entre les cas de myélomes et la présence de cellules dédifférenciées, sans apporter de renseignements nouveaux.

Le tableau n° 7 présente la répartition des mobilités électrophorétiques <u>en gel d'amidon</u> des dysglobulines. Les cas où se séparent deux dysglobulines, ou même davantage sont difficiles à classer. Lorsque les deux dysglobulines ont le même type de migration, leur dédoublement n'est pas signalé dans le tableau. Lorsqu'une dysglobuline a une migration cathodique et une autre une migration anodique, le cas est signalé à part.

Nous utilisons exclusivement des gels d'amidon en tampon borate de sodium 0,01 N, les bacs à électrodes étant remplis du même tampon 0,1 N. Dans ces conditions, seules migrent vers l'anode les dysglobulines appartenant aux types β_2 ou encore les protéines de Bence Jones. Les autres dysglobulines migrent vers la cathode, et on peut les répartir en 2 groupes selon qu'elles restent proches de la fente de déposition ou qu'elles s'en éloignent nettement. Enfin, dans ce milieu, les macroglobulines ne quittent pas la fente de déposition.

La figure 8 représente une bande de gel d'amidon, dans lequel est repérée la place possible de chaque type de dysglobuline.

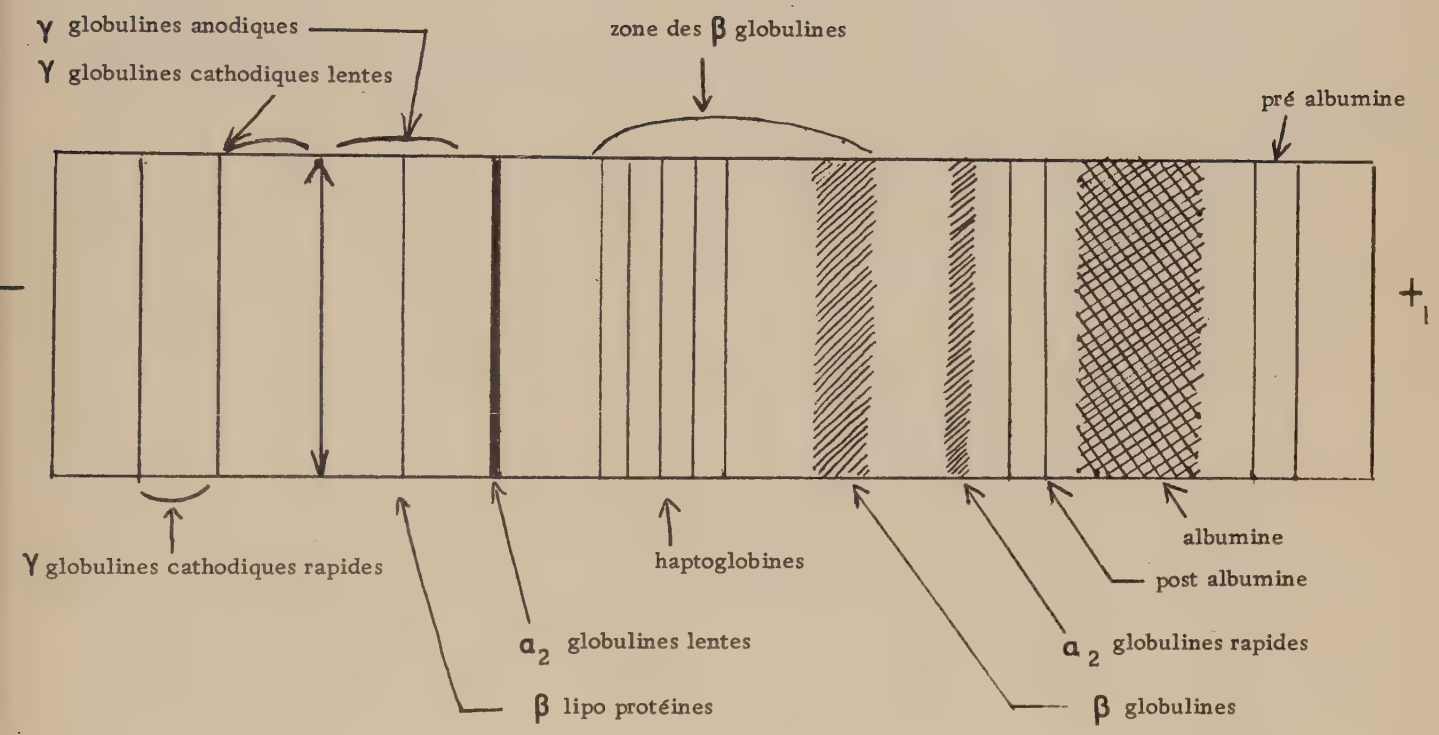


Fig. 8 - REPARTITION DES MOBILITES DES PROTEINES M en GEL D'AMIDON

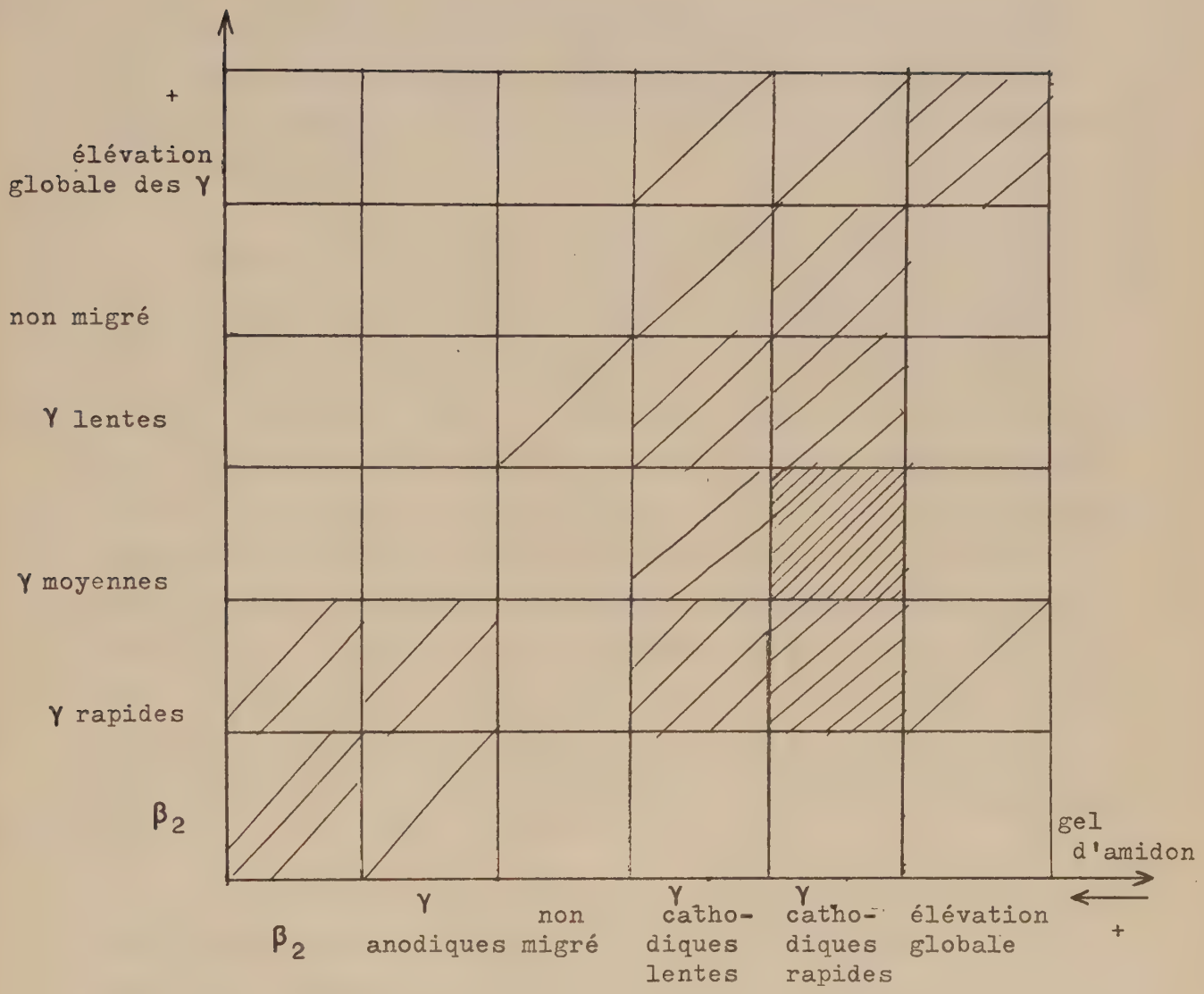
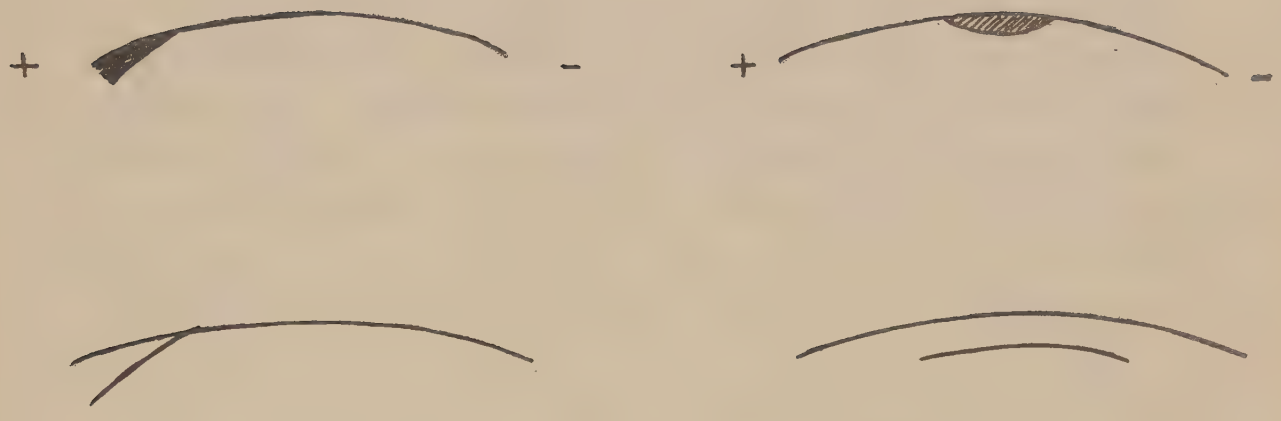


figure 9 : Comparaison entre les mobilités des protéines M à l'électrophorèse en cellogel et en gel d'amidon

On remarquera que les dysglobulines sont dans la moitié des cas de type cathodique rapide, mais que ce type de migration n'est rencontré que dans un quart des cas de myélome. Plus la migration de la dysglobuline à travers gel d'amidon est rapide et plus il y a de chance qu'elle reconnaisse une étiologie myélomateuse.

Nous avons voulu comparer les mobilités de ces dysglobulines en cellogel et en gel d'amidon, étude qui a été faite avant nous à propos de l'électrophorèse sur papier (13) mais jamais sur cellogel. Pour cela, nous avons tracé deux axes de coordonnées(fig. 9). Sur l'axe des abscisses sont indiquées les zones de diverses mobilités en gel d'amidon (sans que l'échelle réelle soit maintenue) tandis que sur l'axe des ordonnées sont indiquées les zones de diverses mobilités en cellogel. Les limites de chaque zone sont figurées par des droites parallèles aux axes d'ordonnées. De ce fait, le schéma a l'aspect d'un damier. Chaque carré du damier représente un type de migration donné en cellogel et en gel d'amidon. Il est facile de dénombrer ainsi les fréquences des divers types de migration et surtout leur association dans les deux modes d'électrophorèse. Pour bien faire apparaître les fréquences de chacun de ces modes d'association, il suffit de tracer dans chaque case autant de lignes diagonales qu'il y a de cas de ce type recensés.

Ainsi, les cases contenant la plus forte densité de ces lignes diagonales représentent-elles le type d'association le plus fréquent entre mobilité sur cellogel et en gel d'amidon. On voit que, de très loin, c'est la case "migration en γ globulines moyennes en cellogel + γ globulines cathodiques en gel d'amidon" qui est la plus ombrée, donc la plus fréquente. L'association " γ globulines rapides en cellogel + γ globulines de migration cathodique rapide en gel d'amidon" vient ensuite. On remarque aussi que les types de migration sont parfois très différents entre les deux milieux. Ainsi, la dysglobuline plasmatique dans le cas de maladie de Waldenström que nous avons rencontré, migrait en γ globuline lente en cellogel, et ne migrait pas en gel d'amidon. Plusieurs cas d'élévation globale des γ globulines en cellogel ont été caractérisés par l'apparition d'une bande de dysglobuline en gel d'amidon. Au contraire, dans un cas, il



Type IgG rapide

type médian

Type IgG lent

Fig. 10 - DIFFERENTS TYPES DE DYSBLOBULINE IgG à l'IMMUNOECLECTOPHORESE

existait une protéine en bande mince de migration γ rapide en cellogel, sans dysglobuline apparente en gel d'amidon.

Il n'y a donc pas de règles de concordance stricte entre les deux modes d'léectrophorèses. Il faut d'ailleurs tenir compte du fait que, en cellogel, les γ globulines ont en totalité une migration anodique, alors qu'en gel d'amidon, les IgG migrent vers la cathode, les IgA vers l'anode et les macroglobulines ne migrent pas. La superposition stricte des mobilités n'est donc pas exacte. Une protéine migrant au niveau des γ globulines cathodiques rapides en gel d'amidon est à un pHi plus positif qu'une protéine migrant comme une γ globuline rapide en cellogel, qui est, en fait, anodique. On constate aussi que les protéines qui ne migrent pas en cellogel se placent en γ globulines cathodiques en gel d'amidon. On voit que l'absence de migration en cellogel est beaucoup plus fréquente qu'en gel d'amidon et que le diagnostic de maladie de Waldenström ne peut en aucun cas être porté devant la constatation d'une protéine M ne migrant pas sur cellogel.

Nous avons utilisé le même procédé pour comparer l'aspect immunoélectrophorétique avec les mobilités des dysglobulines en cellogel et en gel d'amidon. Nous avons réparti nos cas en 7 classes selon l'aspect immunoélectrophorétique : présence d'une protéine de Bence Jones plasmatique, présence d'une dysglobuline IgA, présence d'une dysglobuline IgG rapide, moyenne ou lente (les différents aspects sous-entendus par cette terminologie sont définis par la figure 10), enfin élévation globale des immunoglobulines. En outre, il existait un cas où l'immunoélectrophorèse était normale et 7 cas qui n'ont pas été étudiés par cette technique.

La figure 11 montre qu'il n'y a pas de superposition exacte entre les mobilités des dysglobulines en cellogel et en immunoélectrophorèse. Cette figure est basée sur le même principe que la figure 9 déjà commentée. Chaque case contient autant de lignes diagonales qu'il y a de cas réalisant cet aspect. On voit que la plupart des aspects se répartissent entre plusieurs cases : s'il existait une correspondance exacte, au contraire, très peu de cases seraient ombrées. On remarque par exemple que les cas d'élévation globale des immunoglobulines en immunoélectrophorèse correspondait

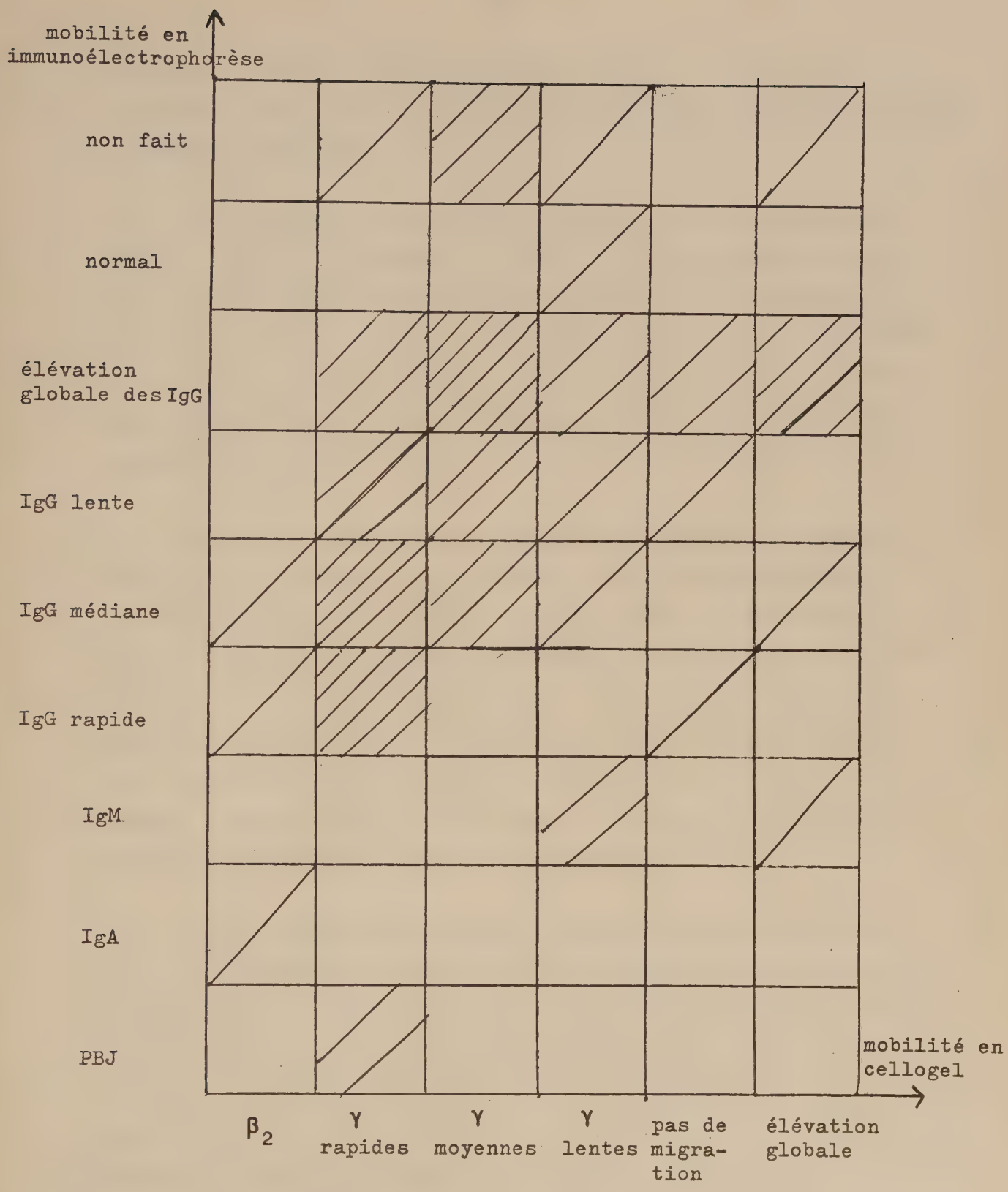


figure 11 : Comparaison entre immunoélectrophorèse et mobilité sur cellogel.

pratiquement à tous les aspects possibles en cellogel. On verra aussi que les IgG de type rapide en immunoélectrophorèse correspondent presque toujours aux γ rapides en cellogel.

On peut dire que plus la mobilité en cellogel d'une protéine est rapide et plus il y a de chances de trouver une dysglobulinémie de type IgA, PBJ ou IgG rapide en immunoélectrophorèse, les IgM correspondent le plus souvent à des γ lentes en cellogel et non pas à des γ immobiles. Dans l'ensemble, donc, la mobilité des dysglobulines en agarose est assez différente de leur mobilité en cellogel, et la révélation immunologique moins sensible, puisque très souvent l'immunoélectrophorèse montre seulement un arc IgG augmenté.

Par la même méthode, nous avons comparé les mobilités des dysglobulines à l'électrophorèse en gel d'amidon et à l'immunoélectrophorèse (fig. 12). Il existe une meilleure concordance entre ces mobilités que dans le cas précédent. En effet, la très grande majorité des dysglobulines a une migration cathodique rapide en gel d'amidon. Très souvent, le gel d'amidon donne une dysglobuline cathodique rapide là où l'immunoélectrophorèse révèle une augmentation globale des immunoglobulines. Les dysglobulinémies d'aspect "IgG lent" en immunoélectrophorèse ont le plus souvent une migration cathodique rapide en gel d'amidon, ce qui constitue une correspondance logique de charge et de masse moléculaire.

Les dysglobulines en migration médiane à l'immunoélectrophorèse sont de mobilité assez variable en gel d'amidon, la plupart se placent en migration cathodique rapide. Quant à la constatation d'une dysglobuline de type IgG rapide, elle est synonyme de migration anodique ou cathodique lente en gel d'amidon. Il est curieux de constater que les IgM présentent quelquefois un certain degré de pénétration en gel d'amidon qui peut leur faire prendre le type cathodique lent. Néanmoins, dans le seul cas de maladie de Waldenström rencontré, la dysglobuline ne migrait absolument pas en gel d'amidon.

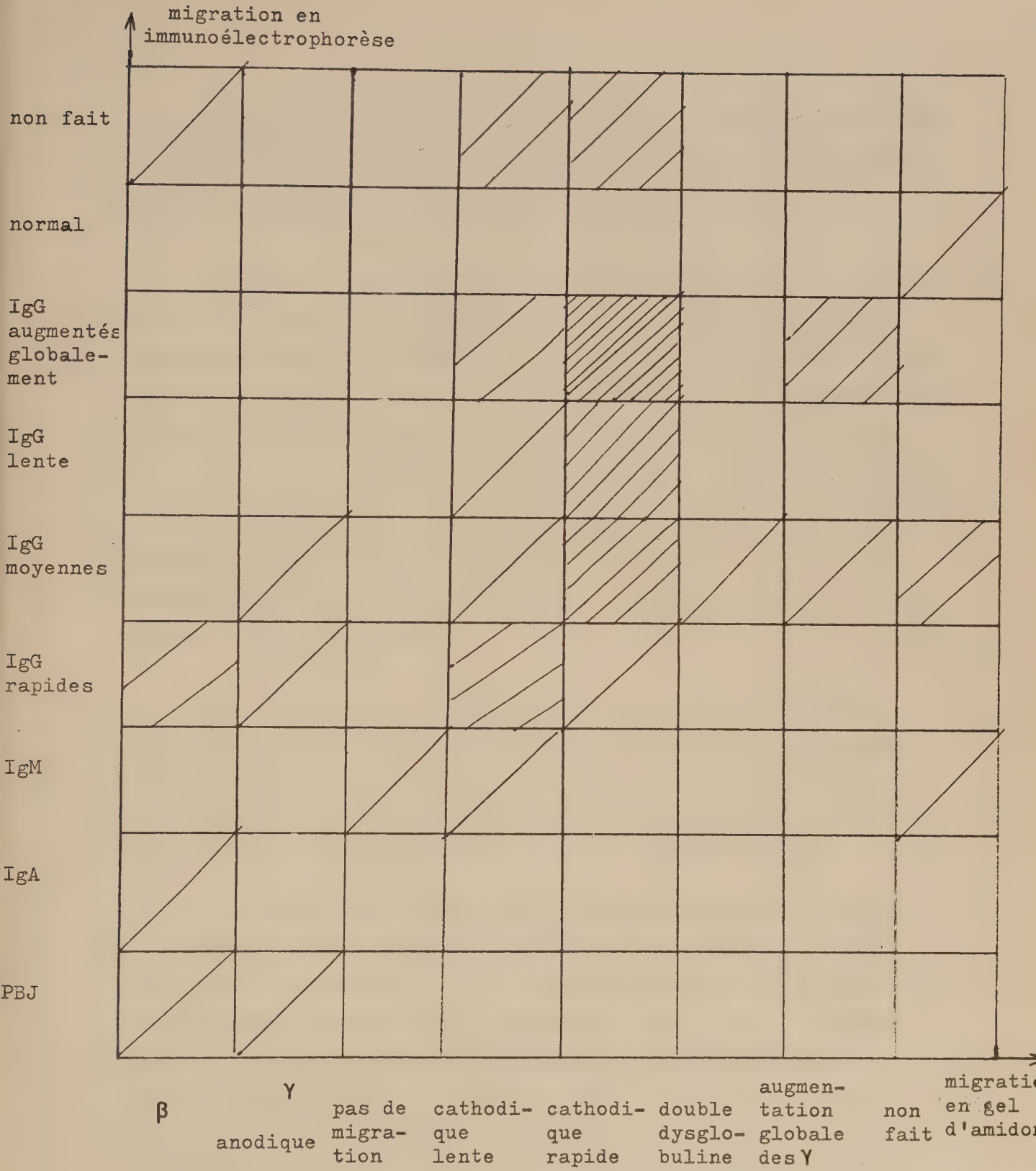


figure 12 : Comparaison entre les mobilités des dysglobulines en gel d'amidon et à l'immunoélectrophorèse.

Pour conclure cet ensemble de données sur les mobilités des dysglobulines seriques, disons que les 3 méthodes de détection électrophorètique des dysglobulines plasmatiques se complètent et qu'elles doivent être utilisées simultanément et non pas l'une à la place de l'autre.

La dernière comparaison de mobilités électrophorétiques que nous avons faite concerne les dysglobulines urinaires séparées sur cellogel, étudiées par rapport aux dysglobulines plasmatiques également sur cellogel. Divers auteurs ont déjà opéré une telle confrontation (59) et conclu que, souvent, la dysglobuline plasmatique se retrouvait dans l'urine, accompagnée d'autres types de dysglobulines, en particulier de protéïnes de Bence Jones. C'est à dire qu'il existe souvent plusieurs bandes minces de protéïnes M à l'électrophorèse des protéïnes urinaires. Il n'est pas rare que la protéïne M urinaire diffère de la protéïne plasmatique. Enfin un nombre important de dysglobulinémies ne sont pas accompagnées de dysglobulinuries, surtout en dehors du myélome.

Nos constatations se rapprochent de celles des autres auteurs. Malheureusement, dans un grand nombre de cas, nous n'avons pu pratiquer l'étude des urines (17 cas, dont 3 myélomes). Sur les 45 cas restants, nous avons constaté 18 cas de protéinurie pratiquement normale, décelable après concentration 50 fois de l'urine et excempte de dysglobuline.

Il reste donc 27 cas dans lesquels l'électrophorèse sur cellogel des protéïnes urinaires a montré l'existence d'une protéïne M. 4 fois, il s'agissait d'une protéïne de Bence Jones thermosoluble, et 2 fois elle était accompagnée par une seconde dysglobuline. Dans 5 cas, il existait plusieurs bandes minces. Enfin, nous avons classé les autres cas en fonction de leur migration en cellogel de type γ globulines rapides, moyennes ou lentes. La figure 13, reprenant le système de comparaison déjà expliqué pour d'autres comparaisons, indique les rapports entre les mobilités des protéïnes M plasmatiques et urinaires.

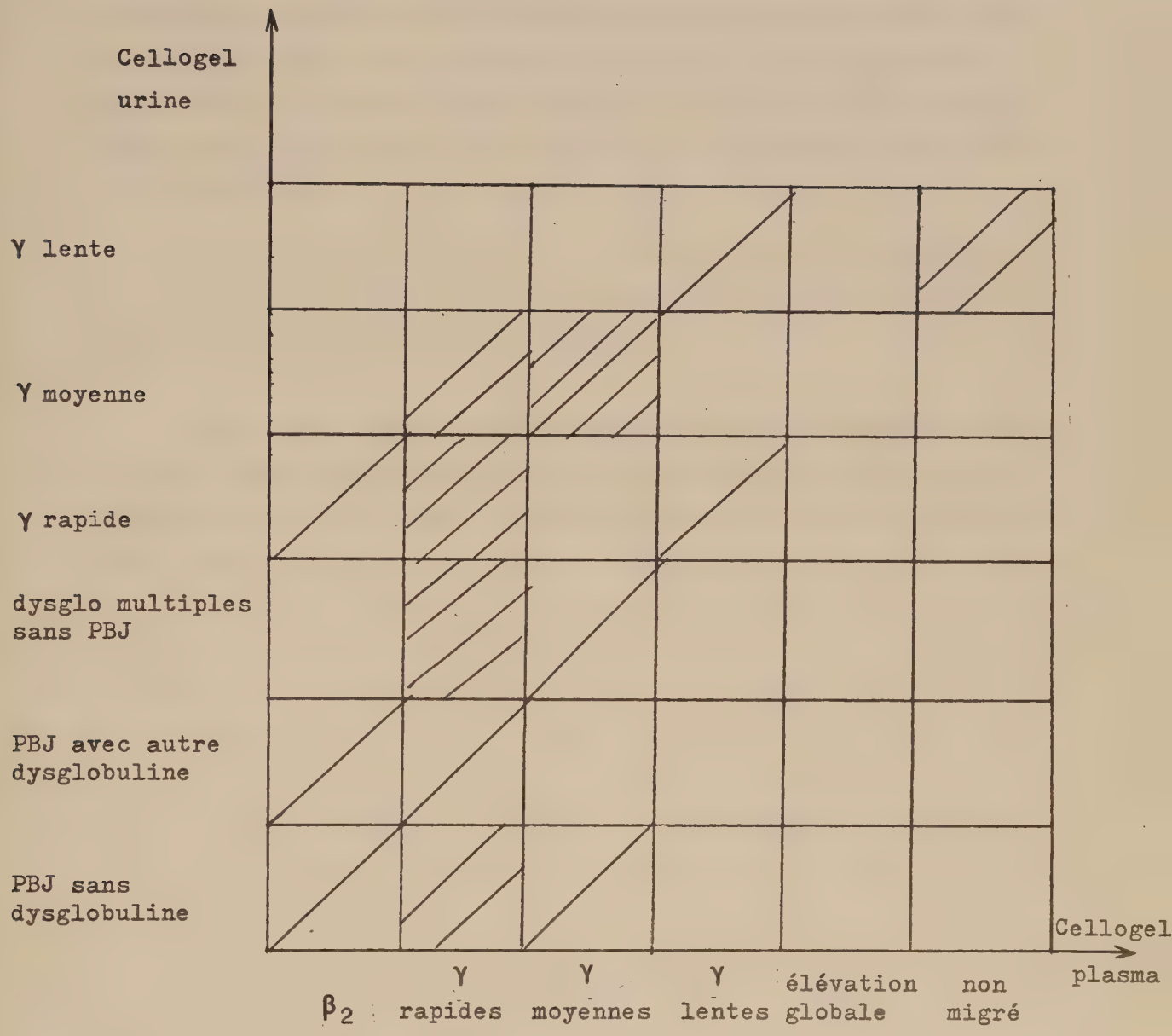


figure 13 : Comparaisons entre les mobilités des protéines M à l'électrophorèse sérique et à l'électrophorèse urinaire.

On remarque que la correspondance entre les mobilités est dans l'ensemble, assez bonne. Nous regrettons de ne pas avoir entrepris l'étude systèmatique des dysglobulines urinaires par immuno-électrophorèse, qui nous aurait permis de mieux comparer ces protéïnes. Les dysglobulines plasmatiques de mobilité rapide correspondent à la même mobilité que les dysglobulines urinaires, il en est de même pour les dysglobulines de mobilité intermédiaire.

Il est curieux de constater que les dysglobulines urinaires multiples sans protéïne de Bence Jones, correspondent presque toujours à une dysglobuline plasmatique de type γ rapide.

Enfin, nous avons constaté l'existence d'une dysglobuline urinaire de type γ rapide dans le cas de maladie de Waldenström étudié. On peut se demander quel est le type de protéïne éliminé dans l'urine en pareil cas.

C O N C L U S I O N S

Le bref résumé clinique de chaque cas, observé nous a permis de montrer la diversité des conditions cliniques dans lesquelles on peut être amené à affirmer l'existence d'une dysglobulinémie grace à un certain nombre d'examens biologiques désormais classiques. Paradoxalement, à l'heure actuelle, une telle constatation est loin de simplifier la tâche du clinicien : elle ne lui apporte pas un diagnostic mais au contraire, en évoque beaucoup, et notre courte série de cas fournit à peu près tous les exemples.

Il est donc nécessaire de chercher des arguments diagnostiques dans le cortège de signes biologiques accessoires dont s'accompagne un dysglobuline. Le taux de protéïnes sériques apporte un renseignement relatif : s'il est élevé au dessus de 80 g par litre, il y a toutes chances pour qu'il s'agisse d'un myélome ou d'une macroglobulinémie de Waldenström. S'il est inférieur à ce taux, on ne peut rien dire. Chez la femme, il est plus difficile encore de se prononcer que chez l'homme. De ce fait, l'écart entre les moyennes n'est pas statistiquement significatif.

Le taux de dysglobuline apporte des renseignements du même ordre. S'il est supérieur à 30 g par litre, il s'agit d'un myélome ou d'une macroglobulinémie. Là encore, un taux faible, est parfois un piège derrière lequel se cache un myélome, comme en est témoin le cas du plasmocytome solitaire de Mme C... dont le taux de dysglobuline était de 10 g par litre. La comparaison statistique des moyennes confirme que ce signe n'a pas de valeur absolue.

Plus intéressante sans doute est l'étude de ce facteur P-D que nous avons défini plus haut. En effet, il est statistiquement plus élevé, dans les cas de dysglobulinémie réactionnelle que dans les cas de myélome, ce qui parait prouver que la capacité fonctionnelle des protéïnes plasmatiques est ainsi mieux conservée. Il a en tous cas une valeur diagnostique certaine.

Dans tous les cas que nous avons étudiés, l'immuno-électrophorèse a apporté une contribution intéressante au diagnostic. En effet, chaque fois que nous avons trouvé une dysglobuline de type IgA, il s'agissait d'une myélome. Par contre, une protéïne de Bence Jones n'est pas toujours caractéristique d'un myélome puisque nous en avons trouvé une dans un cas d'hépatite. D'autre part, nous avons étudié un cas inexpliquable dans lequel la dysglobuline était du type IgM alors que les signes cliniques et hématologiques démontraient l'existence d'un myélome. Dans le cas de dysglobuline IgG, si les déformations de l'arc IgG sont intenses, il y a beaucoup plus de chances d'être en présence d'un cas de myélome que d'une dysglobulinémie secondaire.

Un signe très important, bien net à l'immuno-électrophorèse des sérums de myélomateux est la diminution ou la disparition des arcs IgA et d'IgM. Nous l'avons pratiquement toujours rencontré dans nos cas de myélomes, tandis que les dysglobulinémies réactionnelles s'accompagnent souvent d'une élévation des immunoglobulines IgA et IgM.

La protéinurie est également un symptôme à retenir. Une protéinurie élevée est toujours l'indice d'un myélome, mais la réciproque n'est pas vraie, il y a des myélomes sans protéinurie.

L'étude comparative des mobilités des dysglobulines dans les divers milieux électrophorètiques que nous avons faite apporte peu de renseignements diagnostiques. Tout au plus peut-on dire que plus la mobilité de la dysglobuline est grande dans ces milieux et plus il y a de chance de se trouver en présence d'un myélome. Cette comparaison est en fait intéressante pour le biologiste lui-même, car elle permet de dégager quelques coïncidences entre ces diverses techniques, permettant de les vérifier l'une par l'autre.

Le clinicien demande aussi au biologiste de lui fournir des signes de valeur pronostique. Le pronostic diffère naturellement selon l'affection causale. Nous ne l'envisagerons que dans le cas des myélomes. Il ne nous

est pas apparu que le taux de protéïnes sériques totales ou de dysglobuline reflète bien distinctement l'état du sujet. Il est certain que les quelques cas traités par des substances antimitotiques que nous avons observés, étaient caractérisés par une diminution du taux de dysglobuline, mais aucun critère quantitatif exact n'a pu être trouvé. Probablement un taux très élevé de dysglobuline représente un signe de gravité.

Nous avons étudié la valeur pronostique du facteur P-D en pensant qu'il pourrait être en corrélation avec la durée de survie des sujets non traités. Comme nous l'avons dit plus haut, ce n'est pas le cas.

Il ne parait pas non plus y avoir de relation entre la mobilité des dysglobulines et le degré d'évolutivité de la maladie causale.

En fin de compte, c'est l'électrophorèse des protéïnes urinaires qui apporte le plus d'éléments pronostiques. En effet, une concentration élevée en dysglobuline urinaire est toujours un signe de gravité. De même la présence de protéïnes plasmatiques en abondance est un élément de gravité, surtout si les globulines sont abondantes et encore davantage si ces globulines abondantes s'ajoutent à une dysglobulinurie intense.

RESUME

Notre étude a porté sur 62 cas de dysglobulinémie, mis en évidence par analyse électrophorétique de 4 500 sérums de malade. Leur découverte a été parfois orientée par la clinique. Dans la grande majorité des cas (48), il s'est agi d'une découverte d'examen systématique.

Nous avons utilisé toutes les techniques d'étude classiques des dysglobulines : électrophorèse ordinaire sur acétate de cellulose gélifié (cellogel) méthode très sensible de détection des dysglobulines, électrophorèse en gel d'amidon, immuno-électrophorèse, électrophorèse sur cellogel des protéïnes urinaires éventuellement complétée par l'immuno-électrophorèse.

- La recherche des protéïnes de Bence Jones urinaires nous a donné moins de résultats valables que l'électrophorèse des protéïnes urinaires du fait de l'inconstance de la thermosolubité de cette protéïne.
- La technique de chromatographie en couche mince des protéïnes nous a permis du moins pour les derniers cas étudiés de pallier l'absence d'ultra-centrifugeur de notre laboratoire. Cette technique de réalisation facile nous permet de séparer les protéïnes de coéfficient de sédimentation 4,5 S, 7 S et 19 S.

Nous avons présenté ensuite un bref résumé des observations des malades étudiés. Pour chacun d'eux, chaque fois qu'un diagnostic étiologique possible de la dysglobulinémie a pu être porté, nous l'avons indiqué. Quelques malades ont particulièrement retenu notre attention:
- l'un, atteint d'une hépatite parce qu'il présentait une PBJ.
- l'autre, atteint d'un plasmocytome solitaire, et que la cure chirurgicale semble avoir guéri.
- un troisième enfin, atteint de myélome et dont les analyses immuno-électrophorétiques ont montré le type IgM inexplicable.

Nous avons ensuite comparé tous les signes biologiques dans une série de tableaux et de graphiques. Il nous a paru nécessaire de dissocier les cas de myélomes et un malade atteint de maladie de Waldenström, des autres cas de dysglobulinémie "réactionnelle" dont les étiologies sont très variées. Nous avons retenu la fréquence des cancers digestifs et des atteintes hépatiques à l'origine de ces dysglobulinémies.

Contrairement à ce qui a été décrit par la plupart des auteurs, et sans que cela soit pour autant significatif du fait que notre étude porte sur un nombre de cas réduit, nous trouvons une plus grande fréquence de dysglobuline chez l'homme que chez la femme.

En ce qui concerne la fréquence des cas de dysglobulinémie en fonction de l'âge, nous sommes en concordance avec la plupart des auteurs, une nette élévation des cas est manifestée à partir de la soixantaine.

Le taux de protéïne nous a paru peu significatif, bien que tous les cas où la protéïnémie était supérieure à 90 g par litre correspondait toujours à des myélomes ou à la maladie de Waldenström, mais souvent, nous avons rencontré des myélomes avec une protéïnémie basse.

L'étude des cas en fonction de la vitesse de sédimentation des hématies, nous a suggéré que si chez l'homme, le myélome s'accompagne toujours d'une VS très élevée, chez la femme, par contre on a à faire à deux populations différentes, l'une caractérisée par des VS très élevées, l'autre sensiblement plus lente.

Notre étude porte ensuite sur la comparaison des moyennes des divers paramètres chez des sujets myélomateux et non myélomateux.

En ce qui concerne les moyennes des taux de protéïnes plasmatiques et les moyennes des taux de dysglobulinémie, aucune conclusion ne peut être tirée du fait de l'hétérogénéïté de nos malades non myélomateux.

Nous avons comparé ensuite les moyennes des taux de protéïnes plasmatiques, après déduction de la dysglobulinémie du total (facteur P-D).

Nous avons constaté une valeur plus élevée, de façon statistiquement significative, dans les cas de dysglobulinémie réactionnelle que dans les cas de myélomes. Nous lui avons attribué une valeur diagnostique.

Enfin l'étude de la comparaison des mobilités des protéïnes M entre les divers types d'électrophorèse, montre qu'il n'y a pas de concordance absolue entre les migrations dans ces différents milieux. En gel d'amidon nous retrouvons fréquemment un aspect polyclonal. L'immuno-électrophorèse ne confirme pas toujours la protéïne M retrouvée sur les autres milieux. Quant à la comparaison des mobilités électrophorètiques dans le sérum et les urines, nous avons souvent constaté qu'outre la dysglobuline plasmatique, on retrouvait, soit une PBJ, soit une ou plusieurs autres bandes minces de protéïnes M. L'apparition de dysglobuline et d'autres protéïnes plasmatiques dans l'urine est de mauvais pronostic.

Vu le Président de Thèse

P. DEGREZ, Professeur

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - WALDENSTROM (J)
Abnormal proteins in myeloma
In : Advances in Internal Medicine, vol.5, p.398
Edited by Dock (W) and Snapper (I) Chicago (1952).

2 - BISERTE (G), HAVEZ (R), DAUTREVAUX (M), LEROY (N) et VALDIGUIE (P)
Techniques chimiques d'étude des protéines sériques anormales
Ann. Biol. Clin. (1962) 20 , 10 - 12 , 855.

3 - World Health Organization Comitee
Nomenclature for human Immunoglobulin
Bull. W.H.O. (1964) 30, 447.

4 - PEDERSEN (K.O.)
Ultracentrifugal studies on serum and serum fractions
Almaqvist and Wiksell, Upsala (1945).

5 - PORTER (R. R)
The structure of gamma-globulins and antibodies. Basic problems in neoplastic diseases
New-York (1962) - Colombia University Press.

6 - PORTER (R. R)
In protein structure and function
Brookhaven. Symposia in Biol. n° 13
Associated Universities, Inc. Upton - New-York (1960), 203.

7 - ROPARTZ (C), RIVAT (L), ROUSSEAU (P.Y.), FINE (J.M.)
Myélomes, maladies de Waldenström et groupes de gamma-globulines Gm et Inv
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol. (1965) - 10 - 507.

8 - MALLARME (J), AUZEPY (Ph)
Etude cytologique des dysprotéinémies au microscope électronique
Ann. Biol. Clin. (1962), 20, 10-12, 839.

9 - DI- GUGLIELMO (R)
Unusual morphologic and humoral conditions in the field of plasmocytoms and M. dysprotéinemia
Acta Med. Scand. 179 suppl. 445. 206.

10 - SELIGMANN (M), DANON (F), HUREZ (D)
Méthodes immunologiques de détection des paraprotéines sériques humaines
in : Les Dysprotéinémies - Monogr ann. Soc Franç. Biol. Clin.
Expansion Ed. Paris (1963).

11 - KORNGLOD (L)
Abnormal plasma components and their significance in disease
Ann. N.Y. Acad. Sci. (1961), 94, 110.

12 - WILLIAM DAMESHEK (M, D)
What is Waldenström's Macroglobulinemia ?
Acta Med. Scand. (1966) Suppl. 445, 163.

13 - DEBRAY-SACHS (M)
Les protéïnes sériques dans la maladie de KAHLER.
In les dysprotéinémies - Monogr. Ann. Soc. Franç. Biol. Clin. Expansion Sci. Ed. - PARIS (1963).

14 - SELIGMANN (M),DANON (F), CLAUVEL (JP)
Myeloma type immunoglobulines without evidence of myeloma
Abst. 11 th Congress Intern Soc. Haematol Sydney (1966) 2.

15 - SEPPALA (P), NIKKARI (J), NANTO (V)
Physical, Chemical properties of a urinary protein in a case of multiple myeloma.
Scand. J. Clin. Lab. Invest (1961), 13, 665.

16 - FRANKLIN (EC), LOWENSTEIN (J) BIGELOW (B) and MELTZER (M)
Heavy chain. Disease - A new Disorder of serum gamma-globulins = report of the first case
Amer. J. Med. (1964) , 37, 332.

17 - FRANKLIN (EC), FEINSTEIN (D) and FUDENBERG (H.A)
The problem of the untypable M protein
Acta Med. Scand. 1966) 179 suppl. 445, 80.

18 - HEREMANS (J), LAURELL (M. F), LAURELL (C, B) MARTENSSON (L) , SJOQVIST (J), WALDENSTROM (J)
Study of abnormal serum globulins (M "components") in myeloma, macroglobulinemia and related diseases
Acta Med. Scand. (1961) suppl. 40, 367.

19 - KOHN (J)
A new supporting medium for zone electrophoresis
Biochem. J. (1957), 65, 9.

20 - KOHN (J)
A cellulose acetate supporting medium for zone electrophoresis
Clin. Chim. Acta (1957), 2, 5, 297.

21 - DEL CAMPO (G. B.) - Instruzioni generali per l'uso del cellogel
Chemetron - Milano

22 - GORNALL (A.G.), BARDAWILL (C.J.) and DAVID (M.M.)
Determination of serum proteins by means of the biuret reaction
J. Biol. Chem. (1949), 177, 751.

23 - FLEURY (P), EBERHARD (R)
Recherches sur le dosage des protéïnes par la méthode photométrique au biuret selon la technique de Gornall.
Ann. Biol. Clin. (1951), 9, 453.

24 - MORETTI (J), BOUSSIER (G) et JAYLE (M.F)
Réalisation technique et premières applications de l'électrophorèse en gel d'amidon
Bull. Soc. Chim. Biol. (1957), 39, 593.

25 - MARNAY (A) , MORETTI (J) et JAYLE (M. F)
Paragammaglobulinémies révélées par électrophorèse en gel d'amidon
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. (1959), 4, 366.

26 - SMITHIES (O)
Zone electrophoresis in starch gels = group variation in the serum protein of normal human adults
Biochem. J. (1955), 61, 629.

27 - MOURAY (H), MORETTI (J), FINE (J. M)
Une technique de micro-électrophorèse en gel d'amidon
Bull. Soc. Chim. Biol. (1961)., 43, 993.

28 - SCHEIDEGGER (J. J)
Sur une microméthode d'immuno-électrophorèse
Int. Arch. Allergy (1955), 7, 103.

29 - GRABAR (P), BURTIN (P)
Analyse immuno-électrophorétique
Masson - Paris (1960)

30 - GRABAR (O), WILLIAMS (C. A)
Méthodes permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorètiques et immunochimiques d'un mélange de protéines
Biochem. Biophys. Acta (1953), 10, 193.

31 - BOFFA (G. A)
Communication personnelle.

32 - KYLE (R. A), BAYRD (E. D), Mc KENZIC (B. F), HECK (F. J)
Diagnostic criteria for electrophoretic patterns on serum and urinary proteins in multiple myeloma.
J. Amer. Med. ASs. (1960), 174, 245.

33 - HANS (N), NAUMANN (M. D)
Differentation of Bence Jones protein from uroglobulins
Am. J. Clin. Path. (1965), 44, 4, 413.

34 - BOTTIGER (L. E), CARLSON (L. A) and HEDMAN (S)
Ultracentrifugal plasma protein pattern and age in healthy men
Acta Med. Scand. (1966), 179, suppl. 445, 93.

35 - BERGSTROM (K)
A thin-layer gel filtration technique for proteins - A simple clinical method for measuring serum macroglobulins
Acta Med. Scand. (1966), 179, suppl. 445,127.

36 - BURTIN (P), HARTMANN (L), FAUVERT (R), GRABAR (P)
Etude des critères d'identification de la protéine de Bence Jones - Valeur de la méthode immuno-chimique
C.R. Acad. Sci. (1955), 241, 3, 339.

37 - ADAMS (W. J), ALLING (E. L) and LAWRENCE (J. S)
Multiple myeloma ; its clinical and laboratory diagnosis is with emphasis ou electrophoretic abnormality
Amerc. J. Med (1949), 6, 141.

38 - HEREMANS (J. F), WALDENSTRÖM (J)
Studie on "abnormal" serum globuline (M-component) in myeloma macroglobulinemia and related diseases
Acta Med. Scand. (1961), 170, Suppl. 367, 110.

39 - FAUVERT (R)
Conception d'ensenble des dysprotéinémies
Ann. Biol. Clin. (1962), 20, 10-12, 829.

40 - OSSERMAN (E. F) and TAKATSUKI (K)
Plasma cell myelone : gamma globulin synthesis and structure
Medicine (Baltimore),(1963), 42, 357.

41 - VAERMAN (J. P), JOHNSON (L. B), MANDY (W) and FUDENBERG (H. H)
Multiple myeloma with two paraprotein peak : an instructive cas
J. Lab. Clin. Med. (1965), 65, 1, 18.

42 - AXELSSON (U), HALLEN (J)
Familial occurence of pathological serum proteins of different -globulines groups - Preliminary communication
Lancet (1965), 7, 468, 369.

43 - MAC FARLANE (H)
Multiple myelone in Jamaïca : A study of 40 cases with special reference to the incidence and Laboratory diagnosis
J. Clin. Path. (1965), 19, 3, 268.

44 - NORDENSEN (N. G)
Myelomatosis - A clinical review of 310 cases
Acta Med. Scand.(1966) 179 supp. 445.

45 - FINE (J. M)
Les macroglobulines sériques de la maladie de Waldenström
Ann. Biol. Clin. (1962), 20, 10-12, 891.

46 - WALDENSTRÖM (J)
Macroglobulinemia - Proc. VI th. Congress of hematology Copenhagen 1957 - BASEL, 1959, B. Kaerger vol. 2

47 - LYNCH (W. J), JOSKE (R. A)
The occurence of abnormal serum proteins in patients with epithelial neoplasm
J. Clin. Path (1966), 19, 5, 461.

48 - HALLEN (J), BROOK (H)
Follow-up studies on an unselected ten year material of 300 patients with liver cirrhosis in one community
Acta Med. Scand. (1963), 173, 479.

49 - BOURDIAL (J), LALLEMANT (Y), FLIEDER (J)
Maladie de Horton (artérite temporale superficielle)
Ann. Oto Laringol. Chir. Cerv. Fac (1965), 82, 718.

50 - BENEDEK (T. G), ZBIGNIEW (A), ZAWADZKI (M. D)
Amyloidosis
Am. J. Med. (1966), 40, 3, 431.

51 - FAUVERT (R), HARTMANN (L), MALLARME (J), et BOIVIN (P)
Renseignements fournis par l'étude quantitative et qualitative des protéines sériques au cours de 85 cas de maladie de Kahler
Rev. Prat. (1959), 9, 16, 1 749.

52 - WEBB (H. E), DEVINE (K. D), HARRISON (E. G)
Solitary myeloma
O. Surg, O. Med and O. Path. (1966), 22, 1, 1.

53 - DERYCKE (C), FINE (J. M) et BOFFA (G. A)
Dysglobulinémies "essentielles" chez les sujets agés.
Nouv. Rev. d'Hemat. (1965), 5, 5, 729.

54 - BURTIN (P), GUILBERT (B), BUFFE (D)
Deux cas de myélome à immunoglobuline D.
Bull. Canc. (1966), 53, 1, 57.

55 - AXELSSON (U), HALLEN (J)
The frequency of pronounced polyclonal hypergammaglobulinemia in a random population
Acta Med. Scand. (1966), 179, suppl. 445, 97.

56 - CREYSSEL (R), RICHARD (G. B)
L'hétérogénéité des protéines myélomateuses.
Acta Med. Scand. (1966) 179 suppl. 445, 171.

57 - SNAPPER (I), TURNER (L. B) and MOSCOVITZ (H. L)
Multiple myeloma
GRUNE and STRATTON - New-York (1953).

58 - CREYSSEL (R), SITE (J), RICHARD (G. B)
Mobilités électrophorétiques des protéines myélomateuses
Rev. Franç. Et. Clin. et Biol. (1966), 11, 3, 290.

59 - OSSERMANN (E. F) and LAWLOR (D. P)
Abnormal serum and urine proteins in thirty five cases of multiple myeloma as studied by filter paper electrophoresis
Ann. J. Med. (1955), 18, 462.

60 - LAMOTTE (M)
Initiation aux méthodes statistiques en biologie
MASSON - PARIS (1957).

IMPRIMERIE
OFFSET
607-84-82
Copédith
79, rue de Rivoli
PARIS 1er